



글루카곤 수용체작용제의 기전 및 GLP-1/글루카곤/GIP수용체 삼중 효현제의 효과

민세희

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비내과

Mechanisms of Glucagon Receptor Agonism and GLP-1/Glucagon/GIP Receptor Triple Agonism for Treatment of Diabetes and Obesity

Se Hee Min

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

With an increasing prevalence of diabetes and its complications, there is a need for new therapies to improve glycemic control and weight management. Multireceptor agonists may be a means to address this unmet need. A novel triple agonist peptide at the glucagon receptor, the glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptor, and the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor exhibits balanced glucagon and GLP-1 activity but greater GIP activity. In preclinical research, administration of a triple agonist decreased body weight and enhanced glycemic control. The addition of glucagon receptor-mediated increases in energy expenditure to GIP and GLP-1 receptors-driven calorie restriction promotes body weight loss. In clinical studies, the triple agonist demonstrated an acceptable safety profile, and its pharmacokinetics suggest a once-weekly administration schedule. This discovery, along with the pharmacodynamic findings of robust reductions in body weight and increased glycemic control, indicates a new era of treatment for obesity and type 2 diabetes. This review discusses the metabolic effects of glucagon agonism and the clinical significance of a triple agonist.

Corresponding author: Se Hee Min

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea, E-mail: shminmd@gmail.com

Received: May 31, 2024; Accepted: Jun. 6, 2024

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2024 Korean Diabetes Association

Keywords: Diabetes mellitus; Glucagon; Obesity; Triple agonist

서론

1921년 Banting과 Best가 인슐린을 발견한 이후, 그로부터 2년 뒤인 1923년 미국 로체스터 대학교 생화학과 학생이었던 Charles Kimball과 그의 멘토인 John Murlin은 췌장에서 분리한 어떠한 물질을 개에 주입하였을 때 혈중 포도당 농도가 상승하는 현상을 발견하였고, 이러한 현상이 토끼에서도 재현되는 것을 확인하여 학계에 보고하였다[1]. 이들은 이를 glucose agonist를 줄여 글루카곤(glucagon)이라고 명명하게 되었는데, 이것이 글루카곤 역사의 시작이 되었다. 이후 20년이 지난 1940년대가 되어서야 췌장 랑게르한스섬의 알파세포에서 글루카곤이 분비된다는 것을 알게 되었고, 이를 필두로 혈액에서 글루카곤을 측정할 수 있게 되는 등 많은 발전이 이루어져 왔다[2].

체내에서 글루카곤은 프로글루카곤(proglucagon)이라고 하는 전구체 펩티드로부터 만들어지게 되는데, 이 펩티드는 췌장 알파세포뿐 아니라 소장 L세포에서도 발현을 하며, 적게는 뇌 시상하부 및 뇌간에서도 발현된다. 췌장에서는 prohormone convertase 2 (PC2)라는 효소에 의해 글루카곤이 만들어지고, 소장 및 뇌에서는 prohormone convertase 1/3 (PC1/3)에 의해 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 및 glucagon-like peptide-2 (GLP-2)가 만들어진다[3]. 췌장에서는 저혈당, 장기간 금식, 운동 및 아미노산 소모 신호에 의해 글루카곤 분비가 촉진되며, 혈중으로 분비된 글루카곤은 글루카곤 수용체를 발현하는 다양한 조직(간, 뇌, 췌장, 지방조직, 심장 및 신장)에서 다양한 대사 작용에 관여하게 된다[3]. 간에서는 글리코젠을 분해하여 혈중 포도당 농도를 상승시키고(glycogenolysis), 아미노산과 같은 비탄수화물(noncarbohydrate)원으로부터 포도당을 합성한다(gluconeogenesis).

그러나 당뇨병 및 비만증 환자의 경우 인슐린저항성이 증

가함에 따라 비공복 상태(non-fasting)에서도 글루카곤 농도가 감소하지 않으며 이로 인해 만성적인 고혈당이 발생한다[4]. 따라서 오랜 시간 동안 당뇨병에서 혈당을 낮추기 위한 방법으로 글루카곤 수용체 길항제의 개발이 연구되어 왔다. 그 중 하나인 MK-0893은 첫 번째로 개발된 펩티드 기반의 글루카곤 수용체 길항제로 당뇨병환자 342명을 대상으로 12주간 투여한 결과 농도 의존적으로 혈당을 감소시켰으며(최고 용량 80 mg 투여 시 공복혈당 63 mg/dL 감소) 당화혈색소 또한 최대 1.5% 감소하였다[5]. 그러나 글루카곤 길항제 투여로 인하여 총콜레스테롤 증가, 저밀도 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 간효소 수치 증가, 간내 지방 증가 등의 부작용이 초래되어 많은 글루카곤 길항제 개발과 관련된 연구들은 모두 중단되었고, 이러한 결과는 글루카곤 수용체 길항제가 아닌 글루카곤 수용체 효현제 개발과 관련된 연구들이 출현하는 계기가 되었다[6].

본론

1. 당뇨병과 비만증에 있어 글루카곤의 생리적 효과

첫 번째로 글루카곤은 포만감을 조절할 수 있다. 이러한 효과는 설치류뿐 아니라 사람에서도 증명된 바 있다. 혈중 글루카곤 농도가 상승하면 간문맥을 통해 간의 글루카곤 수용체에 결합하고 이후 직접 또는 간접적인 방법으로 중추신경계를 통한 섭식 감소에 대한 신호를 전달한다. 즉, 포만 신호를 조절하는 체내 중추 부위인 뇌 시상하부 궁상핵에 존재하는 글루카곤 수용체에 직접적으로 결합하여 섭식을 억제할 수 있으며, 간접적으로는 미주신경의 구심성 신경(afferent nerve)에 글루카곤 수용체가 있어서 이 부위에 글루카곤이 결합하여 신경전달을 통해 뇌 시상하부에 포만 신호를 증가시킬 수 있다[7].

두 번째로 글루카곤은 대사적으로 에너지 소모를 증가시킬 수 있다[8]. 이러한 효과는 급성 혹은 만성적 기전으로 나누어지며, 우선 급성 기전으로는 글루카곤이 간에서 글리코겐을 분해하거나, 포도당 신생합성과정을 통하여 기질을 소모시킴으로써 에너지 소모를 증가시킬 수 있다. 만성적으로는 글루카곤이 교감신경계 항진 작용을 통해 지방조직을 산화시키고 UCP-1 (uncoupling protein 1) 의존적으로 갈색지방 조직에서 열발생을 증가시키며 흰색 지방에서도 지방의 산화 및 갈색화를 증가시켜 열발생을 촉진시켜, 이러한 과정이 종합적으로 에너지 소모의 증가에 기여하게 된다. 사람에서도 글루카곤이 에너지대사를 증가시킴이 여러 연구를 통해 보고되었으며, 이에 따르면 글루카곤을 통한 에너지대사는 매우 빠르게 일어나서 글루카곤 주입 후 수분 이내에 산소 소모량이 증가하는 것으로 알려져 있다[9].

세 번째로 글루카곤의 생리적 작용 중 하나는 흥미롭게도 인슐린분비 작용이다. 1965년에 *Lancet* 저널에 실린 보고에 따르면 건강한 성인을 대상으로 글루카곤을 주입하였을 때 첫 4분 이내, 즉 혈당이 본격적으로 상승하기 전에 체내 인슐린분비가 급격히 증가하였다가 이후 서서히 기저수준으로 감소하는 것이 증명되었다[10]. 그러나 당뇨병이 있는 사람에게 같은 방법으로 글루카곤을 투여하면 인슐린분비 현상이 매우 일시적으로 일어났다가 빠른 속도로 기저수준으로 회복되는 것이 관찰되었다[10]. 이와 같이 글루카곤에는 인슐린분비를 촉진시키는 작용이 있음을 알 수 있다. 그 기전은 췌장의 베타세포에 발현된 GLP-1수용체 및 글루카곤 수용체를 통해서 일어난다[11]. 이 수용체들은 구조적, 기능적으로 상동성이 있어서 글루카곤은 이 두 가지 수용체에 결합하는 정도에 따라 베타세포에서 인슐린분비에 관여하게 되는 것이다. 구체적으로 살펴보면 베타세포 주변에 존재하는 글루카곤 농도에 따라, 즉 글루카곤이 높은 농도로 존재하면 GLP-1수용체를 활성화시켜 인슐린분비를 촉진하며, 글루카곤이 낮은 농도로 존재하면 자체 호르몬의 수용체인 글루카곤 수용체에 결합하여 작용하게 된다[11]. 다시 말해서 글루카곤은 농도 의존적으로 췌장 베타세포에서 GLP-1수용체 혹은 글루카곤 수용체에 이중특이적으로(bispecific) 결합하여 인슐린분비를

조절한다.

네 번째로 글루카곤은 위배출을 지연시킬 수 있다. 동물실험을 통해 설치류에 다양한 위장관계 호르몬을 투여한 후 고체 또는 액체 식이를 형광 물질과 섞어서 먹도록 하고 위배출 시간을 측정 시 글루카곤은 고체 식이의 위배출을 32%, 액체 식이의 위배출을 27% 지연시켰으며 소장 통과시간 또한 유의하게 지연시키는 것이 보고되었다[12].

이상을 통해 글루카곤은 혈중 포도당 농도를 증가시키는 작용에도 불구하고 당뇨병과 비만 치료에 있어 긍정적으로 작용할 수 있는 생리적 효과를 가지고 있음을 알 수 있다. 요약하면 글루카곤은 포만감을 증가시켜 섭식 작용을 감소시키고 췌장에서 인슐린분비를 촉진하며, 지방산화와 갈색지방의 열발생 증가, 그리고 위배출을 지연시키는 효과가 있으므로, 대사적 질환의 치료에 이용할 수 있는 근거가 되겠다[13].

그러나 혈중 글루카곤은 약 5~8분 정도의 짧은 반감기로 인하여 일부 아미노산을 치환하거나 지방산을 결합하는 방법 등을 이용하여 작용시간을 증가시키는 방법들이 고안되었다[14]. 처음으로 개발된 긴 작용시간을 가진 글루카곤 작용제는 IUB288로, 설치류에 투여 시 체중 및 체지방을 감소시키고 에너지 소모를 증가시킴이 확인되었다[15].

2. 글루카곤 작용 효현제를 이용한 다중 호르몬 효현제의 개발

당뇨병 및 비만증의 치료에 있어 체중 감량이 중요하다는 사실은 분명하다. 그러나 체중이 감소하면 뇌의 섭식조절 중추에서 배고픔 신호가 증가하고 전신의 에너지 소모가 감소하여 다시 살이 찌게 되는 요요현상을 겪기 쉽다[16]. 따라서 이상적인 체중 감량이란 음식 섭취가 줄어들면서도 에너지 소모가 감소하지 않는 것이 중요하다.

GLP-1 및 글루카곤에 대한 이중 효현제는 GLP-1에 의한 식이 섭취 감소 및 혈당 감소, 그리고 글루카곤에 의한 에너지 소모의 증가를 목표로 하여 더욱 큰 체중 감량을 달성할 수 있다는 구상으로 개발되었다[16]. 다만 글루카곤의 생리적 작용으로 인하여 혈당이 상승할 수 있겠으나 GLP-1에 의해 이

또한 상쇄시키는 효과가 있다. 이러한 이중 효현제 개발의 시작은 옥신토모듈린(oxyntomodulin)이라고 하는 호르몬의 특성에서 착안하였는데, 이 호르몬은 음식을 섭취할 때 소장 L세포에서 분비되며 현재까지 그 수용체는 밝혀지지 않았다. 옥신토모듈린과 GLP-1 및 글루카곤은 아미노산 서열에 있어 상당한 상동성을 가지고 있는데, 흥미롭게도 GLP-1 혹은 글루카곤이 자체적인 수용체에 특이적으로 결합하여 생리적 효과를 나타내는 데 비해 옥신토모듈린은 GLP-1과 글루카곤 수용체에 모두 작용하여 효과를 나타낸다[17]. 설치류에서 옥신토모듈린 작용제를 지속적으로 주입하면 식이 섭취량 및 체중이 감소하는 반면 에너지 소모량이 증가하고, 특히 페어피딩(pair-feeding)을 통하여 대조군과 실험군의 섭취량을 동일하게 유지시켰을 때 체중감소의 정도가 더 크게 나타났다[18]. 이는 GLP-1 및 글루카곤 수용체에 대한 이중 작용으로 인하여 식이 섭취를 감소시킴과 동시에 에너지 소모량을 증가시켰기 때문으로 해석된다. 또한 고지방식이유도 비만쥐에 GLP-1/글루카곤 이중 효현제를 14일간 투여 시 체중, 먹이 섭취량 및 체지방량이 감소하고 당불내성(glucose tolerance)이 호전되었다[17]. 그러나 GLP-1수용체 혹은 글루카곤 수용체가 결핍된 생쥐에서는 GLP-1/글루카곤 이중 효현제의 생리적 효과가 유의하게 감소되어, 이는 두 호르몬에 대한 수용체의 역할이 중요함을 시사한다.

이중 효현제의 생리적 효과는 사람을 대상으로 한 연구에서도 일관되게 증명되었다. 10명의 당뇨병이 없는 비만 혹은 과체중인 사람을 대상으로 GLP-1 및 글루카곤을 동시에 주입하면 GLP-1 단독으로 주입한 경우에 비해 에너지 소모가 증가하였으며, 글루카곤 단독 투여 시에 비해 혈중 포도당 상승이 억제되고 혈중 그렐린의 농도가 감소하였다[19]. GLP-1/글루카곤 수용체 이중 효현제인 코타두타이드(cotadutide, MEDI0382)는 GLP-1과 글루카곤 수용체에 각각 5:1의 결합강도를 나타내는 약제로 당뇨병과 비만증을 가진 환자들을 대상으로 하루 한 번 투약하였을 때 농도 의존적으로 식이 섭취량 및 혈당을 감소시켰으며 인슐린분비를 증가시키고 위배출을 지연시켰다[20]. 또한 코타두타이드는 모든 용량에서 리라글루타이드 1.8 mg 투여군과 비교하여 유의

하게 간효소수치와 간섬유화지수를 감소시킴이 보고되어, 이는 GLP-1/글루카곤 수용체 이중 효현제가 비만증뿐 아니라 지방간 및 간섬유화에 대한 개선 효과도 있을 것임을 시사한다[21]. 약제의 부작용은 대부분 경미한 수준의 오심 및 구토가 보고되었고, 이는 GLP-1 작용제와 비슷한 강도와 빈도로 여겨진다[22]. 당뇨병, 비만 및 지방간의 치료에 효과적일 것으로 주목되던 코타두타이드는 아쉽게도 개발사 내부적 이유로 인하여 추가적인 임상시험이 시행되지 못하고 중단되었으나, 현재 이 외에도 여러 GLP-1/글루카곤 이중 효현제 작용제들이 개발되어 당뇨병, 비만, 혹은 대사성 간질환에 대한 치료 효과 입증을 목표로 임상시험이 진행 중이다[23]. 그 중 하나인 에피노페그듀타이드(efinopegdutide)는 당뇨병과 2단계 이상의 비만증을 가진 환자들을 대상으로 12주간 투여 시 7.9%의 체중감소 효과를 보인 반면, 혈당에 있어서는 HbA1c는 유의한 변화가 없었고 저농도 약물에서는 공복혈당이 다소 상승하는 결과를 보였다[24]. 따라서 이러한 GLP-1/글루카곤 이중 효현제의 생리적 효과에 있어 중요한 측면은 GLP-1 및 글루카곤 수용체에 대한 활성도를 어떻게 최적화할 것인가가 되겠다. 이중 효현제는 GLP-1수용체작용제 단독 요법에 비해 더 큰 체중감소 효과가 있으나 혈당 상승에 대한 우려가 있으므로 현재 개발 중인 이중 효현제들은 대부분 GLP-1수용체에 더 강력한 작용 효과를 나타낸다. 또 하나의 가능한 전략은 이중 효현제에 인슐린분비를 촉진하는 glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) 수용체 작용 효과를 추가하는 것이다.

3. GLP1/글루카곤/GIP수용체 삼중 효현제

2015년 첫 번째 GLP1/글루카곤/GIP수용체 삼중 효현제를 고지방식이유도 비만 생쥐에 투여한 결과가 *Nature Medicine* 저널에 보고되었다[25]. 이를 통해, 삼중 효현제가 그동안 개발된 이중 효현제 또는 GLP-1수용체작용제에 비해 체중 및 식이 섭취 감소 및 혈당 호전에 있어 유의한 효과가 있음이 확인되었다[25]. 삼중 효현제는 용량 의존적으로 체중, 체지방 및 식이 섭취량을 감소시켰으며 혈당이 호전되고

인슐린저항성이 개선되었다. 또한 간 조직의 공포형성(vacuolation)이 감소되었다[25].

2022년 사람을 대상으로 개발된 첫 번째 삼중 효현제로서 단일 펩티드로 이루어진 레타트루타이드(retatrutide)가 개발되었다[26]. 이 펩티드는 39개의 아미노산으로 이루어져 있으며 GIP 구조를 기반으로 구성되어 있다. 자연 GIP 호르몬에 비해 GIP수용체에 대한 활성 효과가 8.9배 강력한 반면, GLP-1수용체 혹은 글루카곤 수용체에 대한 활성 효과는 자연 호르몬에 비해 약하다. 피하주사로 투여하며, 약 6일의 반감기를 가지고 있어 주 1회 용법이 가능하다.

비만과 당뇨병을 동반한 환자를 대상으로 시행한 2상 임상에서 대조군 혹은 둘라글루타이드(dulaglutide) 1.5 mg 투여군과 비교 시 유의한 체중감소 및 혈당개선 효과를 입증하였으며, 흥미롭게도 연구 종료 시기인 36주째에도 체중 변화가 평형(plateau)에 도달하지 못하고 지속적으로 체중감소가 진행됨을 보였다[27]. 또한 당뇨병을 동반하지 않은 평균 체질량지수 37 kg/m² 이상의 비만증 환자를 대상으로 레타트루타이드를 48주간 투여한 결과 최대 용량인 12 mg에서 평균 26 kg, 약 24.2%의 체중감소 효과가 확인되었다[28]. 부분 분석을 통하여 특히 여성, 체질량지수 35 kg/m² 이상의 고도 비만증, 50세 이하의 젊은 연령 환자에서 체중감소 효과가 큰 것으로 보고되었다. 현재 레타트루타이드의 효과 및 안전성에 대한 다양한 후속 연구가 진행 중으로 추후 연구 결과가 주목된다.

결론

2005년 GLP-1수용체 효현제가 당뇨병 치료제로 승인된 이후 위장관계 호르몬의 생리적 효과를 이용한 많은 당뇨병 및 비만증 치료 약제들의 개발이 이루어져 왔다. 현재 일부 약제들은 비만대사수술의 대사 개선 효과에 근접하는 수준의 놀라운 결과를 보여주고 있다. 또한 체중감소, 혈당 개선 뿐 아니라 지방간 및 심혈관질환에 대한 치료 효과에 있어서도 결과가 주목되고 있다. 약제들의 개발 속도가 빠르고 효과가 좋은 만큼 장기적 안전성 및 부작용과 관련된 모니터링 역

시 세밀하게 추적되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Murlin JR, Clough HD, Gibbs CBF, Stokes AM. Aqueous extracts of pancreas: I. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J Biol Chem* 1923;56: 253-96.
2. Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Cherrington AD, Finan B, Gluud LL, Dean ED, et al. 100 years of glucagon and 100 more. *Diabetologia* 2023;66:1378-94.
3. Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. Glucagon physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al. eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
4. Stern JH, Smith GI, Chen S, Unger RH, Klein S, Scherer PE. Obesity dysregulates fasting-induced changes in glucagon secretion. *J Endocrinol* 2019;243:149-60.
5. Guan HP, Yang X, Lu K, Wang SP, Castro-Perez JM, Previs S, et al. Glucagon receptor antagonism induces increased cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2015;56:2183-95.
6. Cheng C, Jabri S, Taoka BM, Sinz CJ. Small molecule glucagon receptor antagonists: an updated patent review (2015-2019). *Expert Opin Ther Pat* 2020;30:509-26.
7. Al-Massadi O, Fernø J, Diéguez C, Nogueiras R, Quiñones M. Glucagon control on food intake and energy balance. *Int J Mol Sci* 2019;20:3905.
8. Conceição-Furber E, Coskun T, Sloop KW, Samms RJ. Is glucagon receptor activation the thermogenic solution for treating obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13: 868037.
9. Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, Hofmann SM, Müller TD. Glucagon regulation of energy expenditure. *Int J Mol Sci* 2019;20:5407.

10. Samols E, Marri G, Marks V. Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet* 1965;2:415-6.
11. Holter MM, Saikia M, Cummings BP. Alpha-cell paracrine signaling in the regulation of beta-cell insulin secretion. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:934775.
12. Stockinger Z, Geary N. Pancreatic glucagon does not alter intrameal gastric emptying of milk in the rat. *Physiol Behav* 1989;45:1259-61.
13. Jakubowska A, Roux CWL, Viljoen A. The road towards triple agonists: glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon receptor - an update. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2024;39:12-22.
14. Novikoff A, Müller TD. The molecular pharmacology of glucagon agonists in diabetes and obesity. *Peptides* 2023;165:171003.
15. Habegger KM, Stemmer K, Cheng C, Müller TD, HEPNER KM, Ottaway N, et al. Fibroblast growth factor 21 mediates specific glucagon actions. *Diabetes* 2013;62:1453-63.
16. Klein T, Augustin R, Hennige AM. Perspectives in weight control in diabetes - survodutide. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;207:110779.
17. Pocai A, Carrington PE, Adams JR, Wright M, Eiermann G, Zhu L, et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes* 2009;58:2258-66.
18. Liu YL, Ford HE, Druce MR, Minnion JS, Field BC, Shillito JC, et al. Subcutaneous oxyntomodulin analogue administration reduces body weight in lean and obese rodents. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1715-25.
19. Tan TM, Field BC, McCullough KA, Troke RC, Chambers ES, Salem V, et al. Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes* 2013;62:1131-8.
20. Ambery PD, Klammt S, Posch MG, Petrone M, Pu W, Rondinone C, et al. MEDI0382, a GLP-1/glucagon receptor dual agonist, meets safety and tolerability endpoints in a single-dose, healthy-subject, randomized, phase 1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2325-35.
21. Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care* 2021;44:1433-42.
22. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* 2018;391:2607-18.
23. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)* 2024. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y. [Epub ahead of print]
24. Di Prospero NA, Yee J, Frustaci ME, Samtani MN, Alba M, Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with type 2 diabetes mellitus and obesity: a randomized dose-ranging study. *Clin Obes* 2021;11:e12433.
25. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015;21:27-36.
26. Coskun T, Urva S, Roell WC, Qu H, Loghin C, Moyers JS, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab* 2022;34:1234-47.e9.
27. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S,

et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023;402:529-44.

28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity - a phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023;389:514-26.