

# Inkretiny a metabolický syndrom

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Metabolický syndrom je charakterizován kumulací nepříznivých kardio-metabolických rizikových faktorů. Důležitou součástí jeho léčby jsou nefarmakologická opatření, která však řada pacientů nedokáže dodržovat, nebo jsou nedostatečně účinná. Farmakologická léčba obvykle spočívá v intervenci jednotlivých složek metabolického syndromu. Přibývá důkazů, že inkretinová mimetika, která byla původně vyvinuta pro léčbu diabetu 2. typu, mají potenciál příznivě ovlivnit nejen hyperglykémii či obezitu, ale také dyslipidemii a zvýšený krevní tlak. Existují také důkazy, že někteří agonisté inkretinových receptorů snižují výskyt kardiovaskulárních příhod a vedou k ústupu steatózy jater. Mohly by tedy představovat ideální lék pro léčbu metabolického syndromu a některých jeho komplikací. Sdělení podává přehled o současných terapeutických možnostech a o blízké perspektivě inkretinové léčby.

**Klíčová slova:** metabolický syndrom, inkretiny, glukagon, glukagonu podobný peptid-1, glukózodependentní inzulinotropní polypeptid.

## Incretins and the metabolic syndrome

**Summary:** Metabolic syndrome is characterized by the accumulation of adverse cardio-metabolic risk factors. Non-pharmacological measures are an important part of its treatment, but many patients cannot follow them, or the measures are insufficiently effective. Pharmacological treatment usually consists in the intervention of individual components of the metabolic syndrome. There is increasing evidence that incretin mimetics, which were originally developed for the treatment of type 2 diabetes, have the potential to beneficially affect not only hyperglycemia or obesity, but also dyslipidemia and elevated blood pressure. There is also evidence that some agonists for incretin receptors reduce the incidence of cardiovascular events and lead to regression of hepatic steatosis. They could therefore represent an ideal drug for the treatment of metabolic syndrome and some of its complications. The review presents current therapeutic options and the near future of incretin therapy.

**Key words:** metabolic syndrome, incretins, glucagon, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

## Úvod

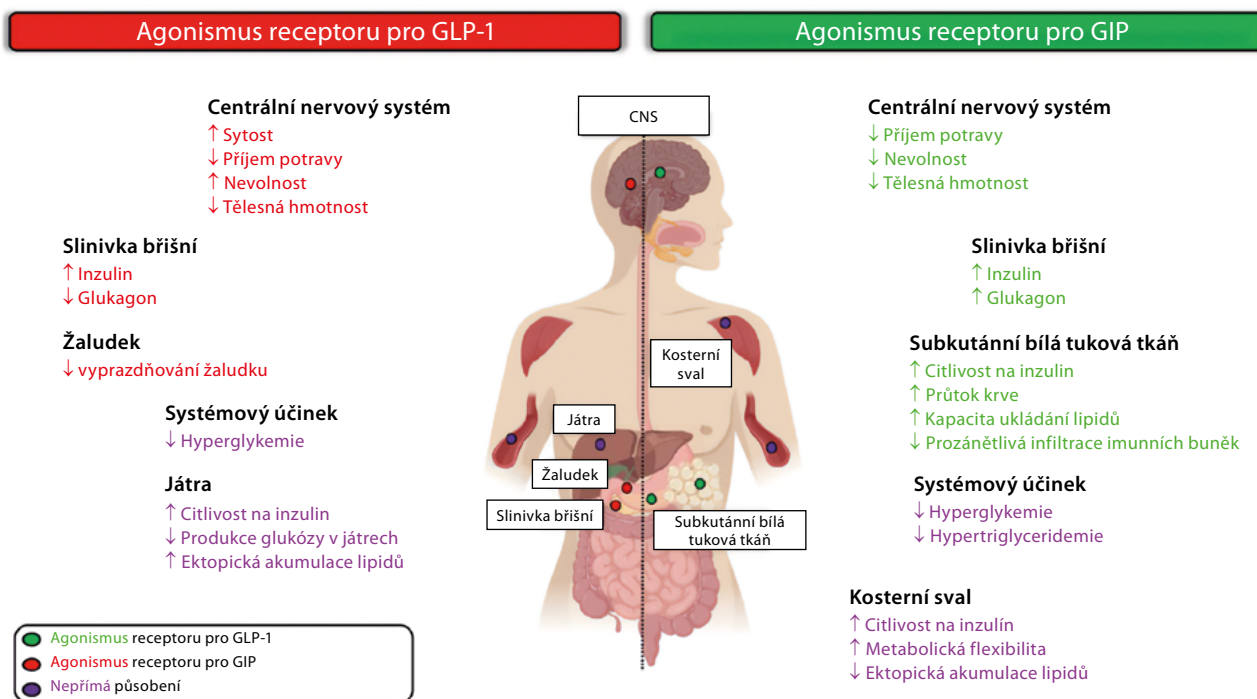
Inkretiny jsou hormony intestinálního původu (patří do tzv. glucagon superfamily), které stimulují sekreci inzulínu v závislosti na hladině glukózy (1). Terapie na bázi inkretinů chrání  $\beta$ -buňky Langerhansových ostrůvků, a protože produkce inzulínu závisí na množství přijaté glukózy, je spojena s nízkým rizikem hypoglykémie. Analoga inkretinů mají prodloužené biologické působení a aktivují inkretinové receptory po různé dlouhou dobu. Kromě korekce hyperglykémie příznivě ovlivňují i další komponenty metabolického syndromu. Navíc některé z nich vykazují přímé antisklerotické a protizánětlivé účinky, což se může podílet na redukci mnoha orgánových komplikací metabolického syndromu.

U lidí existují dva hlavní inkretinové hormony GIP (glukózodependentní inzulinotropní polypeptid) a GLP-1 (glukagonu podobný

peptid-1). Oba jsou vylučovány endokrinními buňkami epitelu tenkého střeva vlivem živin z přijaté stravy a stimulují pankreatickou sekreci inzulínu (1). V ostatních účincích se mohou lišit, či se navzájem doplňují – viz obrázek 1 (2). V klinické praxi se již několik let používají agonisté receptorů pro GLP-1. Brzy by měl být v ČR k dispozici i duální agonista pro GLP-1 a GIP – tirzepatid a intenzivně jsou testovány také další vícečetní agonisté, kteří kromě receptorů pro GLP-1 (popř. pro GLP-1 + GIP) aktivují i receptory pro glukagon.

## Agonisté GLP-1 receptorů

Jsou již téměř 20 let používány v léčbě diabetu 2. typu. Jedná se o heterogenní skupinu několika přípravků. Především dlouhodobě působící agonisté GLP-1 receptorů patří mezi nejúčinnější neinzulinová

**Obr. 1.** Účinky aktivace GLP-1 a GIP receptorů v různých tkáních a orgánech

GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; GIP – glukozodependentní inzulinotropní polypeptid

Adaptováno z publikace: Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? Trends Endocrinol Metab 2020; 31:410-421.

antidiabetika s relativně nízkým rizikem hypoglykemie, jejichž podávání je spojeno s významným úbytkem hmotnosti (3).

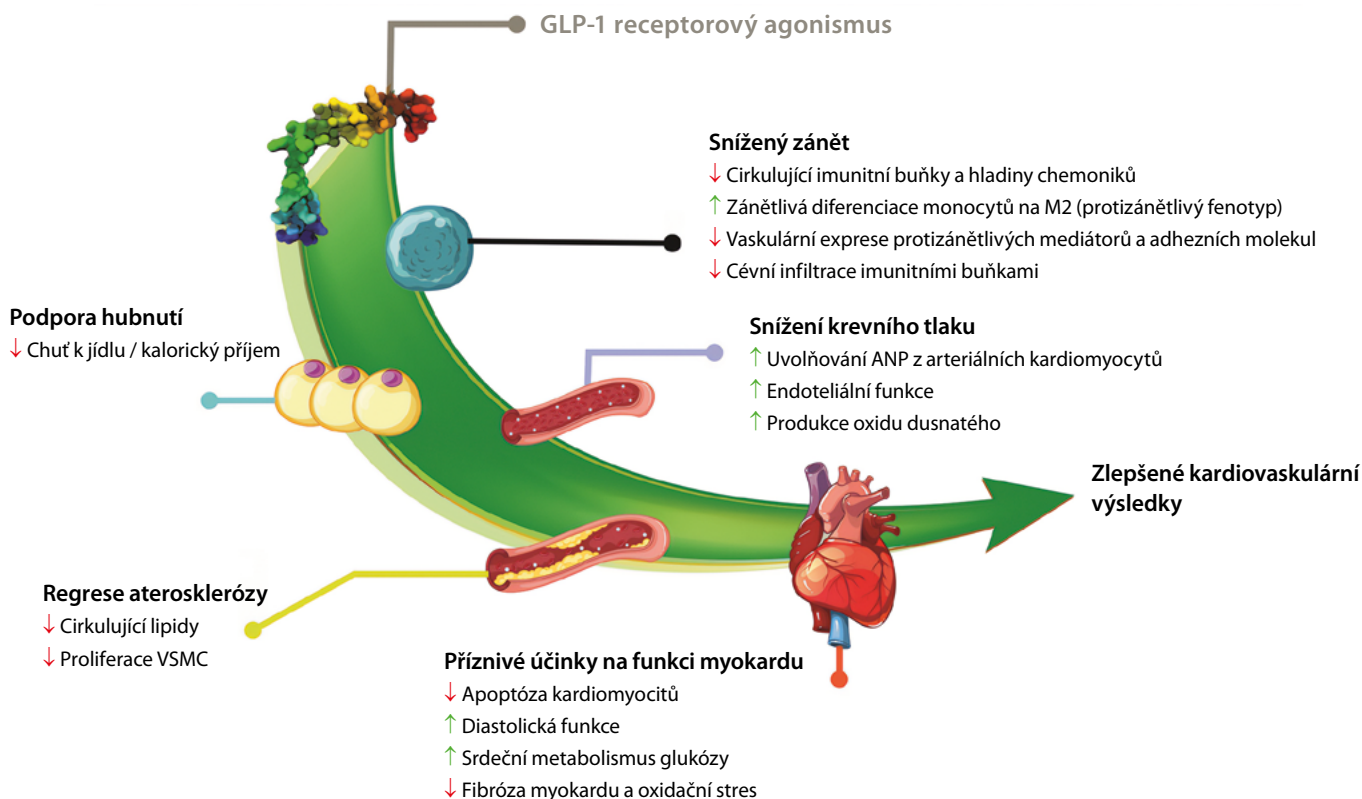
K léčbě obezity byl jako první registrován liraglutid. Byl testován v klinickém hodnocení SCALE, kde vůči placebo vedl u nemocných s DM 2. typu (v dávce 3 mg/den s. c) k průměrné redukci hmotnosti asi o 4 % (4). Observační studie XENSOR z reálné klinické praxe zaznamenala u nemocných s nadváhou či obezitou vyšší účinnost liraglutidu na redukci hmotnosti (-7,7 kg), než tomu bylo v případech orlistatu (-3,3 kg) (5). Ještě účinnější se jeví působení semaglutidu. Jeho orální forma byla jako antidiabetikum testována v klinickém programu PIONEER. Ve studii PIONEER-4 byl semaglutid ve srovnání s ekvivalentní dávkou liraglutidu v redukci hmotnosti významně efektivnější (6). Jako antiobezitikum je semaglutid v některých zemích dostupný ve formě pro subkutánní aplikaci (v dávce 2,4 mg/týden). Účinnost tohoto preparátu v léčbě obezity byla dokumentována ve několika studiích klinického programu STEP, kde semaglutid průměrně vedl k asi 15% redukci vstupní hmotnosti (7). Léčba byla provázená příznivým ovlivněním řady kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Několik meta-analýz zjistilo mírně pozitivní, ale klinicky relativně málo významný efekt agonistů GLP-1 receptorů na lačné lipidové spektrum (8, 9, 10). Mírně snižují hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C) a triglyceridů (TG), mají zřejmě neutrální vliv na hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C). Zvyšují však funkční kapacitu HDL částic a snižují i počty malých denzních LDL částic (sdLDL). Mnohem významnější se jeví působení GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1 RA) na změny lipidového spektra postprandiálně. Signifikantně snižují postprandiální hladiny TG, volných mastných kyselin, VLDL-cholesterolu a apolipoproteinu B-48 (apoB-48), snižují též koncentrace apolipoproteinu C-III (apoC-III) i chylomikronů (11, 12, 13). Pozitivně tak ovlivňují

alterované lipidové spektrum typické pro nemocné s metabolickým syndromem, a to včetně redukce koncentrace postprandiálních aterogenních lipoproteinových částic. To spolu s protizánětlivým účinkem GLP-1 RA zřejmě představuje nejvýznamnější anti-aterogenní efekt spojený s jejich podáváním.

Jak ukazují některé meta-analýzy, může se při léčbě GLP-1 RA na snížení kardiovaskulárního (KV) rizika podílet i mírné snížení krevního tlaku (zejména systolického, - 2 až -5 mm Hg) (14, 15, 16). Mezi potenciální mechanismy vedoucí k poklesu krevního tlaku patří přímé působení na centrální i periferní nervový systém snižující aktivitu sympatiku, vaskulárně protektivní účinek zmírňující endotelální dysfunkci a patologickou cévní remodelaci a v neposlední řadě i přímý nefroprotektivní efekt daný především navozením natriurézy (17).

Je tedy evidentní, že agonisté GLP-1 receptorů mohou ovlivnit všechny hlavní složky metabolického syndromu – hyperglykemie, abdominální obezitu, dyslipidemii i hypertenzi. Navíc je známý i jejich přímý vaskulárně protektivní účinek daný inhibicí kumulace aterogenních lipidů v cévní stěně a potlačení zánětlivých procesů (18). Není tak překvapivé, že řada těchto preparátů (liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid, efpeglenatid) prokazatelně snižuje výskyt hlavních KV příhod u nemocných s diabetem 2. typu (19, 20, 21, 22, 23). Recentně byly též publikovány výsledky studie SELECT, ve které semaglutid ve srovnání s placebem snížil výskyt hlavních KV příhod (MACE -3 = KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP) o 20 % i u jedinců s nadváhou, či obezitou, kteří diabetes neměli (24). Léčba semaglutidem byla provázena redukcí kardio-metabolických rizikových faktorů: abdominální obezity, systolického krevního tlaku, hladiny TG, glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub> i chronického zánětu (38% pokles hs-CRP). Kardiovaskulárně protektivní efekt GLP-1 RA je

**Obr. 2.** Kardiovaskulárně protektivní účinky agonistů GLP-1 receptorů

GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; ANP – atriální natriuretický peptid; VSMC – vaskulární buňky hladké svaloviny.

Adaptováno z publikace: Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, et al. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes* 2022; 71:173-183.

tedy komplexní – viz obrázek 2 (25) a ovlivnění jednotlivých složek metabolického syndromu hraje důležitou roli.

## Duální agonisté GLP-1 a GIP receptorů

Prvním komerčně dostupným reprezentantem této skupiny je tirzepatid. Jeví větší homologii s GIP než s GLP-1, a tím i větší afinitu ke GIP receptorům (26). Primárně byl registrován jako antidiabetikum, nyní probíhá registrační řízení i pro léčbu obezity. Tirzepatid byl testován v klinickém programu SURPASS u pacientů s diabetem 2. typu, kde v dávce 5–15 mg týdně snížil jak glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub> (o 1,24 až 2,58 %), tak tělesnou hmotnost (o 5,4 až 11,7 kg). Tirzepatid byl účinnější při snižování HbA<sub>1c</sub> i tělesné hmotnosti než selektivní GLP-1 RA semaglutid (v dávce 1,0 mg týdně) (27). Jde tedy o jedno z nejúčinnějších antidiabetik s výrazným dopadem na pokles tělesné hmotnosti.

Studie primárně zkoumající účinek tirzepatidu na redukci hmotnosti u jedinců s obezitou nebo nadváhou zahrnuje klinický program SURMOUNT. Studie SURMOUNT-1 zjistila 15% až 21% váhový úbytek v závislosti na dávce tirzepatidu (28). Došlo také k významnému poklesu obvodu pasu. Na rozdíl od SURMOUNT-1 studie SURMOUNT-2 proběhla u jedinců, kteří měli diabetes 2. typu. Při použití nejvyšší dávky tirzepatidu (15 mg za týden) byl registrován 15% pokles hmotnosti (29). Zatím nejvyšší redukce (až -26 % původní váhy) dosáhli účastníci studie SURMOUNT-4 (po 88 týdnech léčby tirzepatidem) (30) a studie SURMOUNT-3 (při užívání tirzepatidu po dobu 72 týdnů, a to po předchozí intenzivní kalorické restrikci) (31). Zatímco pacientům v SURMOUNT-1 a SURMOUNT-2 byly podávány fixní týdenní dávky

tirzepatidu, účastníci SURMOUNT-3 a SURMOUNT-4 užívali maximální tolerovanou dávku (10 mg nebo 15 mg jednou týdně).

Positivní efekt tirzepatidu na kompenzaci diabetu a redukci hmotnosti provází také příznivé ovlivnění dalších komponent metabolického syndromu. Ve srovnání s placebem i se selektivním GLP-1 RA dulaglutidem bylo jeho podávání spojeno s vyšší redukcí lačných hladin TG, apoB i apoC-III a významně se zvýšily také koncentrace sérové lipoproteinové lipázy (32). Navíc vyšší dávky tirzepatidu (10 a 15 mg týdně) snížily množství na TG bohatých lipoproteinových částic a sdLDL částic. Pozitivní změny lipidového spektra byly provázeny i poklesem zánětlivých parametrů a ukazatelů KV rizika (33). Meta-analýza sedmi randomizovaných klinických studií s tirzepatidem ukázala, že jeho podávání vede nejen ke zvýšení hladin HDL-C, snížení hladin LDL-C a TG, ale také k signifikantnímu poklesu systolického krevního tlaku (-4,2 až -5,8 mm Hg, dle podávané dávky) (34). To vše podporuje nadějná očekávání pozitivního vlivu tirzepatidu na snížení KV rizika nemocných.

Zatím máme k dispozici první meta-analýzu rizika KV příhod při léčbě tirzepatidem, která hodnotila výsledky studie GPGB z fáze 2 klinických hodnocení a výsledky vybraných studií fáze 3 již zmíněného programu SURPASS (35). Primárním sledovaným výsledkem byl čtyřbodoový kompozitní endpoint = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. Meta-analýza zjistila sice jen statisticky nevýznamné snížení MACE-4 (signifikantně byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí), ovšem napříč skupinami byla patrná konzistentní tendence v redukci KV příhod, zejména při delším užívání tirzepatidu. V současné době

probíhá randomizovaná, dvojité zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotí vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod. Studovanou populací tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním. Komparátorem není placebo, ale dulaglutid, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (21). Výsledky se dají očekávat v tomto roce.

## Duální agonisté GLP-1 a glukagonových receptorů, další mimitika gastro-enterálních hormonů

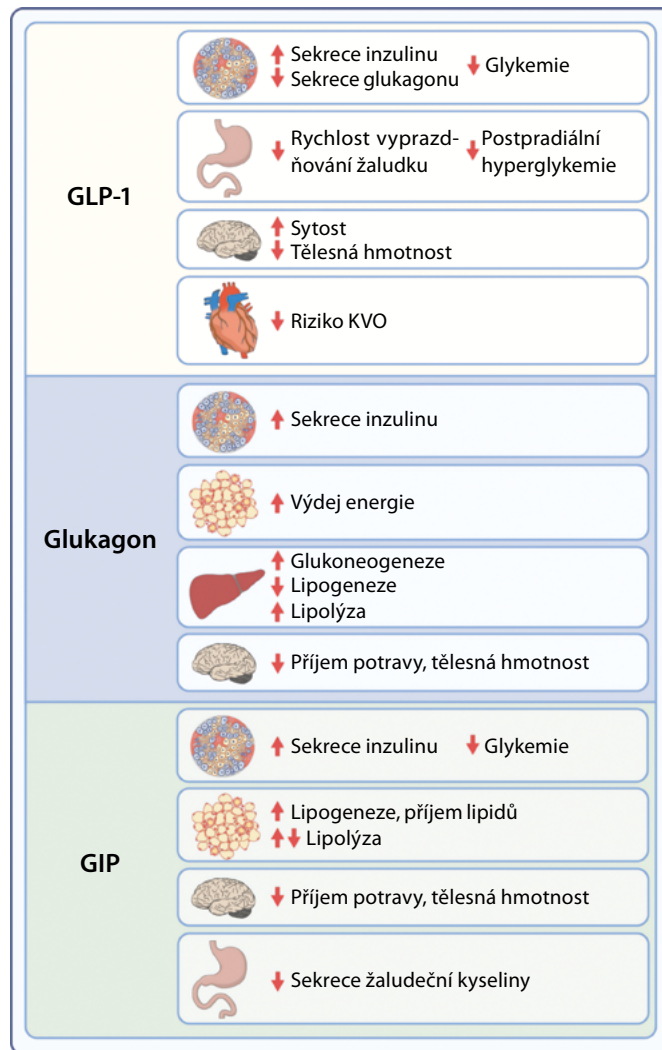
Aktivace glukagonových receptorů snižuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej, což může dále potencovat redukcii hmotnosti a příznivě ovlivnit lipidové spektrum. Zvýšená oxidace lipidů a snížená tvorba VLDL v hepatocytech vede nejen k poklesu hladin lipidů, ale dochází i k regresi jaterní steatózy. Simultánní ko-aktivace GLP-1 receptorů pak chrání před rizikem hyperglykemie (36, 37). Byla vyvinuta celá řada GLP-1/glukagonových receptorových agonistů s různou mírou účinnosti a tolerability. Pro nedostatečnou účinnost byl pozastaven vývoj kotadutidu. Zatím pokračuje testování survodutidu, mazdutidu, pemvidutidu, efinopegdutidu a některých dalších (AZD9550 a LY3305677) (38). Kromě redukce hmotnosti (-12 % až -19 %) a variabilního poklesu HbA<sub>1c</sub> bylo jejich podávání provázeno významnou regresí jaterní steatózy a řada z těchto preparátů obdržela od FDA tzv. „fast-track designation“ pro nemocné s MASH (steatohepatidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí) (38).

Retatrutid je trojitý agonista GLP-1 + GIP + glukagonových receptorů. Má vyšší afinitu ke GIP a nižší ke GLP-1 i ke glukagonovým receptorům (39). Jeho podávání vedlo během krátké doby k významnému úbytku hmotnosti (až 17 % během 36 týdnů u diabetiků a až 24 % během 48 týdnů u obézních nediabetiků), dále k ovlivnění spektra lipidů (pokles TG o 35 % a non-HDL-C o 20 % u diabetiků, pokles TG o 40 % a LDL-C o 22 % u obézních nediabetiků) i ke snížení systolického krevního tlaku (až -9 mm Hg) (40, 41). Byl též zjištěn jeho příznivý efekt na regresi jaterní steatózy (38). Již probíhají klinické studie, které mají zhodnotit účinek retatrutidu i na výskyt KV příhod. Je možné využít také další mimitika gastro-enterálních hormonů – amylinu a peptidu YY, které snižují příjem potravy, potlačují chuť k jídlu, zpomalují evakuaci žaludku a zvyšují energetický výdej. Dlouhodobě působící analog amylinu kagrilintid vedl v kombinaci se semaglutidem až k 17% redukcii hmotnosti u obézních a k 15% redukcii hmotnosti u nemocných s DM 2. typu (42, 43). Kromě parenterálně podávaných analogů inkretinů se testují také malé molekuly působící jako parciální agonisté GLP-1 receptorů, které lze podávat perorálně. Orforglipron u jedinců s obezitou snížil hmotnost až o 15 % se současným zlepšením i ostatních metabolických rizikových faktorů (44). Dalším perorálním nepeptidovým GLP-1 agonistou, který je testován u pacientů s obezitou i DM 2. typu a redukuje významně hmotnost, je danuglipron (38).

## Závěr

Inkretinová mimitika představují léky, které jsou schopny ovlivnit zároveň několik komponent metabolického syndromu. Základem je

**Obr.3.** Klinicky nejvýznamnější mechanismy účinku GLP-1, glukagonu a GIP



GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1; GIP – glukózodependentní inzulínotropní polypeptid, KVO – kardiovaskulární onemocnění

Adaptováno z publikace: Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023; 66:1796-1808.

stimulace GLP-1 receptoru, která zprostředkovává hlavní anti-hyperglykemický efekt. Vede také k redukcii hmotnosti, příznivým postprandiálním změnám lipidového spektra a k mírnému snížení systolického krevního tlaku. Současnou stimulací GIP receptorů se tento efekt potence, je spojen s intenzivnějším poklesem příjmu potravy (potlačením chuti jídla, zpomalením evakuaci žaludku), a navíc dochází i k významnějším ovlivněním lipidového spektra na lačno. Ko-stimulace glukagonových receptorů pak mimo jiné přináší zvýšení energetického výdeje, což potence redukcii hmotnosti, stimuluje lipolýzu a potlačuje tvorbu lipidů v játrech, čehož se zřejmě bude využívat i k léčbě jaterní steatózy – viz obrázek 3. Komplexní ovlivnění metabolických rizikových faktorů a přímé ovlivnění cévní stěny předurčuje vybraná inkretinová mimitika u nemocných s metabolickým syndromem jako ideální kandidáty k redukcii KV rizika. Některá dostupná data to potvrzují, na výsledky dalších studií si budeme muset počkat.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno grantem IGA\_LF\_2023\_002 a MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Saini R, Badole SL. Bioactive Compounds Increase Incretins with Beneficial Effects on Diabetes. In: Watson RD, Dokken BB. Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes. Academic Press. 2015, pp. 349-353.
- Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? Trends Endocrinol Metab. 2020;31:410-421.
- Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. Clin Pharmacol Ther. 2019;105:1213-1223.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al.; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314:687-699.
- Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, et al. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XEN-SOR Study. Int J Clin Pract. 2019; 73:e13399.
- Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019;394:39-50.
- Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. Trends Cardiovasc Med. 2023;33:159-166.
- Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, et al. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021;2021:8936865.
- Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Clin Ther. 2015;37:225-241.
- Berberich AJ, Hegele RA. Lipid effects of glucagon-like peptide 1 receptor analogs. Curr Opin Lipidol. 2021;32:191-199.
- Dahl K, Brooks A, Almazedi F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1594-1603.
- Novodvorský P, Haluzík M. The Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Postprandial Lipaemia. Curr Atheroscler Rep. 2022;24:13-21.
- Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides glucagon like peptide 1 and glucagon like peptide 2. Curr Opin Lipidol. 2018;29:95-103.
- Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;110:26-37.
- Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15:737-749.
- [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl\\_1.15922](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl_1.15922)
- Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. Curr Opin Pharmacol. 2023; 69:102355.
- Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. Can J Diabetes. 2020; 44:93-102.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoni A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:1834-1844.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394:121-130.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392:1519-1529.
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Epeglenatide in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385:896-907.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023;389:2221-2232.
- Ussher JR, Greenwell AA, Nguyen MA, et al. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies: Integrating Mechanisms With Cardiovascular Outcome Trials. Diabetes. 2022;71:173-183.
- Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. Cardiovasc Diabetol. 2022;21:169.
- Friás JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385:503-515.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022;387:205-216.
- Garvey WT, Friás JP, Jastreboff AM, et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402:613-626.
- Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331:38-48.
- Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023;29:2909-2918.
- Wilson JM, Nikooinjad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2020;22:2451-2459.
- Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. Diabetes Obes Metab. 2022;24:148-153.
- Kanbay M, Copur S, Siriopol D, et al. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2023;25:3766-3778.
- Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med. 2022;28:591-598.
- Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. Diabetologia. 2023;66:1796-1808.
- Tan TM. Co-agonist therapeutics come of age for obesity. Nat Rev Endocrinol. 2023;19:66-67.
- 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.
- Coskun T, Urva S, Roell WC, 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;34:1234-1247.
- Rosenstock J, Friás J, Jastreboff AM, 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;402:529-544.
- Jastreboff AM, Kaplan LM, Friás JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. N Engl J Med. 2023;389:514-526.
- Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. Lancet. 2021;397:1736-1748.
- Friás JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2023;402:720-730.
- Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. N Engl J Med. 2023;389:877-888.