

Súčasný trendy vo farmakoterapii nadhmotnosti a obezity

Anna Ürgeová, Miriam Kozárová

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice, Slovensko

Obezita je chronické, progredujúce, často relabujúce ochorenie s početnými metabolickými, fyzikálnymi a psychologickými komplikáciami. Agonisty receptora glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1 RA) sú kľúčovou liekovou skupinou v terapii diabetes mellitus 2. typu (T2DM) s výbornou účinnosťou nielen pri kontrole glykémie, ale aj v redukcii hmotnosti. GLP-1RA pôsobia ako inkretínové mimetiká, t. j. zosilňovače inkretínového efektu. GLP-1, inkretínový hormón vylučovaný z čreva po príjme potravy, stimuluje uvoľňovanie inzulínu z β -buniek pankreatických ostrovčekov spôsobom závislým od glukózy. Inkretínový efekt je u pacientov s T2DM často narušený. Účinky GLP-1 RA presahujú rámec metabolizmu glukózy, zahŕňajú moduláciu sekrécie glukagónu, vedú k zníženej chuti do jedla a redukcii príjmu potravy, spomaľujú motilitu žalúdka a jeho vyprázdňovanie, inhibujú apoptózu β -buniek Langerhansových ostrovčekov a zlepšujú funkciu β -buniek. Zatiaľ čo terapia GLP-1 RA je už súčasťou klinickej praxe, novou výzvou je príchod duálnych a triple agonistov v terapii nadhmotnosti a obezity a bezpečnostné otázky súvisiace s ich použitím.

Kľúčové slová: duálne agonisty, GIP, GLP1-RA, inkretínový efekt, obezita, triple agonisty

Current trends in pharmacotherapy of overweight and obesity

Obesity is a chronic, progressive, often relapsing disease with numerous metabolic, physical, and psychological complications. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have emerged as a pivotal therapeutic class in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM), demonstrating remarkable efficacy not only in glycemic control, but also in weight reduction. GLP-1RAs act as incretin mimetics, i.e. enhancers of the incretin effect. GLP-1, an incretin hormone secreted from the gut after food intake, stimulates insulin release from pancreatic islet β -cells in a glucose-dependent manner. The incretin effect is often impaired in patients with type 2 diabetes. The effects of GLP-1 RAs extend beyond glucose metabolism and include modulation of glucagon secretion, decreased appetite and food intake, delayed gastric motility and emptying, inhibition of β -cell apoptosis of the Langerhans islets, and improved β -cell function. While GLP-1 RA therapy is already part of clinical practice, a new challenge is emerge of dual and triple agonists in overweight and obesity therapy and the safety issues associated with their use.

Key words: dual agonist, GIP, GLP1-RA, incretin effect, obesity, triple agonist

Úvod

Obezita je chronické, progredujúce, často relabujúce ochorenie s početnými metabolickými, fyzikálnymi a psychologickými komplikáciami (ADA, 2024). Je definovaná ako zvýšená akumulácia tuku a jeho nedostatočná mobilizácia z tkanív, kde sa ukladá za fyziologických podmienok, so súčasným nárastom hmotnosti v dôsledku energetickej dysbalancie medzi príjmom a výdajom energie, ktorá predstavuje

riziko pre zdravie človeka (1,2). Obezita je jeden z kľúčových faktorov prispievajúcich k progresii diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a ďalších kardiovaskulárných (KV) rizikových faktorov – artériovej hypertenzie (AH), dyslipidémie (DLP), steatózy pečene asociovannej s metabolickou dysfunkciou (MASLD), ale aj subklinického zápalu. Obezita je tiež rizikový faktor pre vznik onkologických ochorení, gastroezofageálneho refluxu, osteoartrózy, syndrómu polycystických ovárií a infertility (1,2). Týmto

pôsobením ovplyvňuje morbiditu a mortalitu na metabolické a KV ochorenia u pacientov s obezitou, čím zasahuje aj do kvality a dĺžky života pacientov (2).

Obezita zvyšuje riziko vzniku T2DM a naopak, jej správny manažment dokáže progresiu T2DM spomaliť alebo dokonca viesť k jeho remisii. Už redukcia telesnej hmotnosti o 3 – 7 % u pacientov s T2DM a nadhmotnosťou alebo obezitou s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou, nedostatočnou kontrolou tlaku krvi (TK), dyslipidémie alebo ďalšími komplikáciami spojenými s obezitou zlepšuje kontrolu glykémie, TK alebo lipidového metabolizmu a znižuje potrebu medikamentózne liečby. U pacientov s rizikom vzniku T2DM môže takýto pokles hmotnosti predísť progresii do T2DM (3). Redukcia telesnej hmotnosti o viac ako 10 % predstavuje ešte väčší benefit pre kontrolu glykemickej kompenzácie a môže dokonca viesť k remisii T2DM a zlepšeniu aj ďalších metabolických komorbidít, vrátane KV benefitu, zlepšeniu MASLD, subklinického zápalu spojeného s tukovým tkanivom, syndrómu hypoventilácie asociovaného s obezitou a v neposlednom rade aj zlepšeniu kvality života (1). Podľa metaanalýzy Kanbour a kol. z apríla 2025 redukciu telesnej hmotnosti o každý percentuálny bod vzrastá pravdepodobnosť dosiahnutia kompletnej remisie diabetu o 2,17 percentuálnych bodov (95 % CI 1,94 – 2,40) a parciálnej remisie o 2,74 percentuálnych bodov (95 % CI 2,48 – 3,0) (4).

Pri liečbe obezity je nevyhnutný komplexný prístup zahŕňajúci nutričné poradenstvo, fyzickú aktivitu, behaviorálne techniky, farmakoterapiu, využívanie nových technológií a chirurgickú liečbu (1). Rovnako dôležitú úlohu zohráva aj prevencia na celospoločenskej úrovni (2). Tento článok sa popri už etablovaných možnostiach farmakologickej liečby obezity venuje aj novým možnostiam a smerom jej manažmentu, ktoré sú aktuálne predmetom klinických štúdií a odborného záujmu.

Moderná farmakoterapia nadhmotnosti a obezity

Naltrexón/bupropión

Naltrexón/bupropión je liekom na redukciu hmotnosti s duálnym pôsobením v centrálnom nervovom systéme (CNS) kombinujúci fixnú dávku ER naltrexóniumchloridu 8 mg a ER bupropióniumchloridu 90 mg. Schválený na liečbu nadhmotnosti a obezity bol FDA v roku 2014 a EMA v roku 2015. Odporúčaná je postupná up-titrácia dávky s maximálnou dennou dávkou 2 tablety dvakrát denne (t. j. celková denná dávka 32 mg naltrexóniumchloridu a 360 mg bupropióniumchloridu) (Mysimba®). Naltrexón je opioidným antagonistom s anorektickým pôsobením. Bupropión je aminoketón pôsobiaci ako antidepresívum. Stimuluje uvoľňovanie α -melanocyty stimulujúceho hormónu (α -MSH), ktorý pôsobí na centrálnu sýtosť v mozgu a vedie k anorektickému pôsobeniu. α -MSH je typicky secernovaný spoločne s β -endorfínom, ktorý pôsobí autoinhibične na POMC/CART (proopiomelanokortín/cocain and amphetamine-regulated transcript) neuróny. Naltrexón blokuje inhibičné pôsobenie na os POMC/CART, čím vedie k potenciácii anorektického efektu α -MSH. Naltrexón aj bupropión zvyšujú hodnotu dopamínu v CNS, čím potláčajú chuť do jedla (5).

GLP-1 analógy

Agonisty GLP-1 receptorov (GLP-1RA) ovplyvňujú apetít, pocit sýtosť, energetický príjem a telesnú hmotnosť. Komplexné účinky GLP-1RA sú prehľadne zhrnuté v tabuľke 1. Zvieracie modely dokumentovali pôsobenie na nucleus arcuatus v hypotalame (znížený príjem potravy v dôsledku supresie neurónov produkujúcich neuropeptid Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP)), area postrema a nucleus tractus solitari

Tab. 1. Pôsobenie GLP-1, GIP a GCG v cieľových tkanivách

	GLP-1	GIP	GLUKAGÓN
MOZOG	↓Apetít↓ ↓Odmeňovanie jedlom↓ ↑Neuroprotektivita↑* ↑Neurogenéza↑	↑↓Apetít↑	↓Apetít↓
VÝDAJ ENERGIE	↑Výdaj energie	↑↓Výdaj energie	↑Výdaj energie↑
SRDCE	↑Kardioprotektivita↑ ↑Srdcová frekvencia↑ ↑Vazodilatácia↑	↑Srdcová frekvencia↑	↑Srdcová frekvencia↑
SVALY	↑Inzulínová senzitivita* ↑Vychytávanie glukózy*	↑Inzulínová senzitivita* ↑Utilizácia glukózy* ↓Akumulácia lipidov↑	↓Vychytávanie glukózy↑
PEČEŇ	↓Produkcia glukózy* ↓Steatóza* ↓VLDL*	↓Produkcia glukózy* ↑Vychytávanie glukózy*	↑Produkcia glukózy↑ ↓Lipogenéza↓ ↑Oxidácia mastných kyselín↑ ↓Cholesterol↓
ŽALÚDOK	↓Vyprázdňovanie žalúdka↓ ↓Sekrécia žalúdočných kyselín↓	Bez významnejšieho efektu	↓Vyprázdňovanie žalúdka↓
PANKREAS	↑Sekrécia inzulínu↑ ↓Sekrécia glukagónu↓ ↑Proliférácia β -buniek↑ ↓Apoptóza β -buniek↑	↑Sekrécia inzulínu↑ ↑Sekrécia glukagónu↑ ↑Proliférácia β -buniek↑ ↓Apoptóza β -buniek↑	↑Sekrécia inzulínu↑
TUKOVÉ TKANIVO	↑Vychytávanie glukózy* ↑Lipolýza*	↑Vychytávanie glukózy↑ ↑Vychytávanie mastných kyselín↑ ↑Lipogenéza↑	↑Lipolýza↑

↑↓ modré šípky znázorňujú pôsobenie u hlodavcov, ↑↓ červené šípky pôsobenie u ľudí; * vyjadruje pravdepodobne nepriame účinky (napr. mediované prostredníctvom zmien v sekrécii inzulínu/glukagónu); † vyjadruje chýbanie dôkazov u ľudí

v oblasti mozgového kmeňa na týchto účinkoch (6). Pri liečbe obezity sa v súčasnosti používajú dva GLP-1RA – liraglutid a semaglutid, pričom dávka liekov je vyššia ako pri liečbe T2DM (1).

Liraglutid

Liraglutid je z indikácie liečby obezity používaný v dávke 3 mg denne (Saxenda®) (1). Podľa randomizovanej dvojito-zaslepenej placebo-kontrolovanej štúdie SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals, 2015) (n = 846) viedlo u pacientov s nadváhou alebo obezitou a T2DM počas 56 týždňov sledovania (12 týždňov následná observácia bez liečby) užívanie liraglutidu v dávke 3 mg denne k zníženiu telesnej hmotnosti o 6 %, v dávke 1,8 mg denne k redukcii telesnej hmotnosti o 4,7 % (8). Štúdia SCALE Obesity and Prediabetes u pacientov s obezitou alebo nadváhou, ale bez T2DM, (n = 3731) po 56 týždňoch liečby ukázala u pacientov liečených liraglutidom v dávke 3 mg denne zníženie hmotnosti o priemerne $8,0 \pm 6,7$ % ($-8,4 \pm 7,3$ kg), zatiaľ čo v skupine liečenej placebo bolo zníženie hmotnosti priemerne len o $2,6 \pm 5,7$ % ($-2,8 \pm 6,58$ kg), čo poukazuje na náročnosť terapeutických stratégií zameraných na redukciiu telesnej hmotnosti u pacientov s T2DM. Pozorovaný bol aj priaznivý vplyv liraglutidu na hladinu cholesterolu a triacylglycerolov (TAG) (9). Randomizovaná placebo-kontrolovaná klinická štúdia potvrdila účinnosť liraglutidu v dávke 3 mg denne pri redukcii telesnej hmotnosti aj u adolescentov s obezitou vo veku 12 – 18 rokov (n = 251) (10).

V štúdiách bol pozorovaný aj vplyv liraglutidu na úpravu MASLD a spomalenie progresie fibrózy pečene, ktoré môžu byť častou komorbiditou u pacientov s obezitou (10). Randomizovaná dvojito-zaslepená placebo-kontrolovaná štúdia u pacientov s nadváhou alebo obezitou a vysokým KV rizikom bez T2DM pozorovala po 40 týždňoch liečby liraglutidom 3 mg/deň redukciiu viscerálneho tukového tkaniva pri meraní pomocou MRI (v skupine liečenej liraglutidom pokles viscerálneho tukového tkaniva o 12,49 %, v skupine liečenej placebo pokles o 1,63 %), čo môže byť zodpovedné za KV benefit liraglutidu, ktorý bol pozorovaný v registračných štúdiách u pacientov s T2DM. V tejto štúdii bol pozorovaný aj priaznivý vplyv liraglutidu na pokles tuku v pečeni (12).

V malej randomizovanej dvojito-zaslepenej placebo-kontrolovanej štúdii sledovaný účinok liraglutidu v dávke 3 mg denne počas 32 týždňov liečby aj na redukciiu telesnej hmotnosti a hyperandrogenizmus u žien s obezitou a syndrómom polycystických ovárií bez T2DM (n = 82). Pokles telesnej hmotnosti u pacientok liečených liraglutidom bol 5,7 % a pri liečbe liraglutidom došlo aj k významnému poklesu indexu voľných androgénov (free androgen index, FAI) v porovnaní s placebo (13).

Štúdia SCALE Sleep Apnea (n = 359) bola zameraná na vplyv liraglutidu 3 mg denne v porovnaní s placebo na syndróm obštrukčného spánkového apnoe počas 32 týždňov liečby u pacientov s obezitou a OSA. Liraglutid viedol k priemernej redukciiu indexu apnoe-hypopnoe (AHI, apnea-hypopnea index) $-12,2$ epizód/hod. (liečba placebo $-6,1$ epizód/hod.), pričom efekt na AHI bol asociovaný s redukciiu telesnej hmotnosti (14).

Semaglutid

Semaglutid je pri liečbe obezity používaný v dávke 2,4 mg jedenkrát týždenne s. c. (Wegovy®) (1). V randomizovanej dvojito-zaslepenej placebo-kontrolovanej štúdii STEP2 (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity 2) (2021) viedla liečba semaglutidom v dávke 2,4 mg jedenkrát týždenne s. c. u pacientov s nadváhou alebo obezitou a T2DM (n = 1 210) po 68 týždňoch liečby k redukciiu telesnej hmotnosti o 9,64 %, pričom priemerné zníženie telesnej hmotnosti bolo 9,7 kg (15). Klinické štúdie potvrdili aj vplyv semaglutidu na redukciiu telesnej hmotnosti u pacientov bez T2DM. Štúdia STEP 1 (2021) (n = 1 961) sledovala vplyv semaglutidu v dávke 2,4 mg jedenkrát týždenne s. c. po dobu 68 týždňov u pacientov s nadváhou alebo obezitou. Semaglutid znížil telesnú hmotnosť v priemere o 14,9 % ($-15,3$ kg), zatiaľ čo u pacientov liečených placebo bol priemerný pokles telesnej hmotnosti len o 2,4 % ($-2,6$ kg) (16).

Klinická štúdia STEP 8 (2022) porovnávala účinnosť semaglutidu 2,4 mg s. c. jedenkrát týždenne a liraglutidu 3 mg jedenkrát denne na zmenu telesnej hmotnosti u pacientov s nadváhou alebo obezitou bez T2DM (n = 338) počas 68 týždňov liečby. Semaglutid v tejto randomizovanej štúdii viedol k významnejšiemu priemernému poklesu telesnej hmotnosti o 15,8 % ($-15,3$ kg) v porovnaní s liraglutidom, ktorý viedol k poklesu telesnej hmotnosti v priemere o 6,4 % ($-6,8$ kg). Liečba semaglutidom tiež viedla k významnejšiemu poklesu hladiny celkového cholesterolu, VLDL cholesterolu a TAG v porovnaní s liraglutidom (17).

Ovplyvnenie obezity semaglutidom môže byť spojené s benefitom pri ďalších metabolických ochoreniach ako je napríklad MASLD. Klinická štúdia 2. fázy pozorovala pri liečbe semaglutidom v dávke 2,4 mg/deň zlepšenie MASLD (18).

Randomizovaná dvojito-zaslepená placebo-kontrolovaná štúdia fázy 3 OASIS 1 sledovala efekt perorálneho semaglutidu v dávkach titrovaných až do 50 mg/deň na zníženie telesnej hmotnosti počas 68 týždňov (n = 667) u pacientov bez T2DM s obezitou alebo nadhmotnosťou a jej komplikáciami. V dávke 50 mg/deň viedol k redukciiu telesnej hmotnosti o 15,1 % (19). Efekt dávky perorálneho semaglutidu 25 mg a 50 mg pri liečbe pacientov s T2DM (N = 1 606) bol s priaznivým efektom sledovaný v štúdii PIONEER PLUS, kde bol pozorovaný aj vplyv na redukciiu telesnej hmotnosti (20). Po podaní sa perorálny semaglutid kompletne absorbuje v žalúdku. Biologická dostupnosť perorálneho semaglutidu (Rybelsus®) je o niečo nižšia v porovnaní s jeho subkutánnou formou, preto je semaglutid v perorálnej forme podávaný vo vyšších dávkach. Súčasný príjem potravy ovplyvňuje vstrebávanie perorálneho semaglutidu, preto by sa mal perorálny semaglutid užívať nalačno aspoň 30 minút pred jedlom a zapíť 120 ml vody. Perorálny semaglutid sa podáva v 1 dennej dávke, pričom začiatková dávka je 3 mg a následne sa titruje sa cez dávku 7 mg k cieľovej dávke 14 mg. Navyše sa zdá, že perorálny semaglutid má výhodný farmakologický profil aj vo vzťahu k možným liekovým interakciám (21).

Orforgliprón

Orforgliprón predstavuje perorálnu malú molekulu pôsobiacu ako nepeptidový agonista GLP-1 receptorov. V súčasnosti bola táto molekula

študovaná v randomizovaných dvojito-zaslepených placebo-kontrolovaných štúdiách fázy 2 pre liečbu T2DM a obezity v dávkach 12 – 45 mg/deň (22, 23). U pacientov s obezitou alebo nadhmotnosťou a aspoň jednou ďalšou komorbiditou spojenou s vyššou telesnou hmotnosťou (AH, DLP, KV ochorenie, OSA) bez T2DM ($n = 272$) liečených 26 týždňov viedol orforgliprón k redukcii telesnej hmotnosti o 8,6 – 12,6 % (v jednotlivých dávkovacích schémach). Bezpečnostný profil bol podobný ako pri ďalších agonistoch GLP-1 receptorov, najčastejšie pozorované vedľajšie účinky boli nauzea, vomitus, obštipácia alebo hnačka, ale liečba bola prerušená u viac ako 20 % pacientov (23). V súčasnosti s touto molekulou prebiehajú štúdie fázy 3 v programoch ACHIEVE a ATTAIN. Orforgliprón zatiaľ nie je dostupný v klinickej praxi.

Danugliprón

Danugliprón je ďalšou perorálnou malou molekulou, ktorá pôsobí ako agonista receptorov pre GLP-1, a bol študovaný pri liečbe T2DM zatiaľ len v štúdiách fázy 2, v ktorých bol taktiež spojený s redukciiu telesnej hmotnosti (24).

Duálne, triple a multiagonisty

Do pozornosti sa stále viac dostáva nová generácia kombinovaných molekúl, ktoré okrem pôsobenia ako agonisty GLP-1R dokážu pôsobiť aj ako synergické agonisty receptorov pre ďalšie látky, ktoré predstavujú často produkty enteroendokrinných buniek. V štúdiách sú skúmané lieky pôsobiace ako potenciálne agonisty receptorov pre ďalší z inkretínových hormónov GIP, ale aj glukagón (GCG), amylin, cholecystokinín, peptid YY, fibroblastové rastové faktory (fibroblast growth factors, FGFs) alebo kombinácia molekúl s leptínom s cieľom prekonať leptínovú rezistenciu. GLP-1 sa viaže na GPCR a jeho konjugácia so steroidnými hormónmi môže byť použitá s cieľom doručenia týchto hormónov do špecifických buniek. V súčasnosti však vo väčšine prípadov ide o preklinické štúdie a translácia výsledkov pozorovaných

na zvieracích modeloch do klinických štúdií u ľudí nie je vždy úspešná. Tieto látky nachádzajú svoje potenciálne uplatnenie pri liečbe T2DM, obezity, ale aj MASLD (25). Pôsobenie GLP-1, GIP a GCG s terapeutickým potenciálom je znázornené v Tab. 1. Možné cieľové tkanivá pôsobenia týchto unimolekulárnych multi-agonistov a ich mechanizmy účinku sú znázornené na Obr. 1 a 2.

Duálne-agonisty receptorov pre GIP-GLP-1

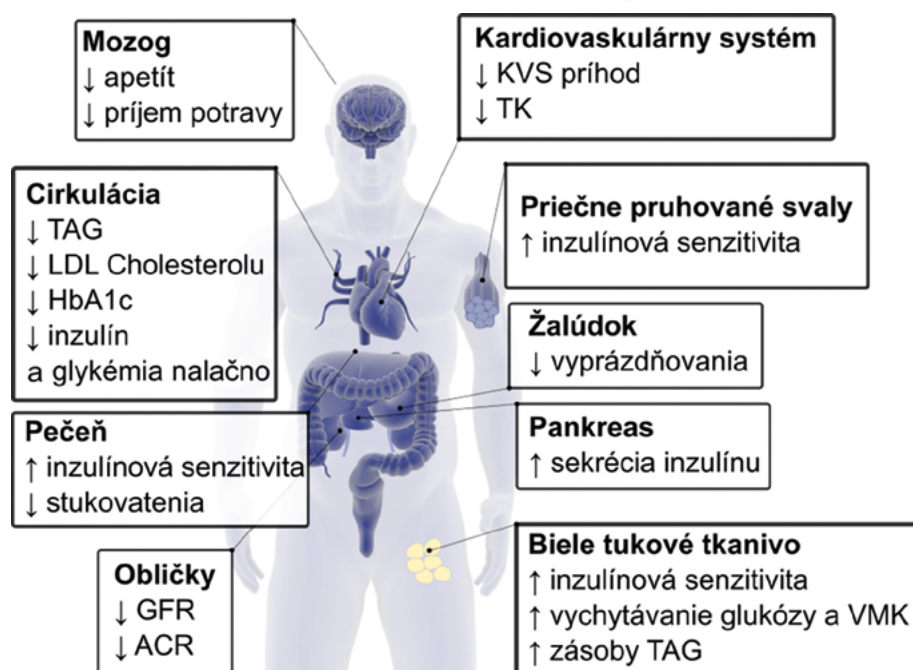
V prípade GIP-GLP-1 double-receptorových agonistov je opisovaná veľmi vysoká účinnosť pri kontrole glykemickej kompenzácie. Ich hlavnou výhodou je vďaka synergickému pôsobeniu na receptory pre GIP aj GLP-1 tiež významná redukcia telesnej hmotnosti a nízke riziko hypoglykémie (1).

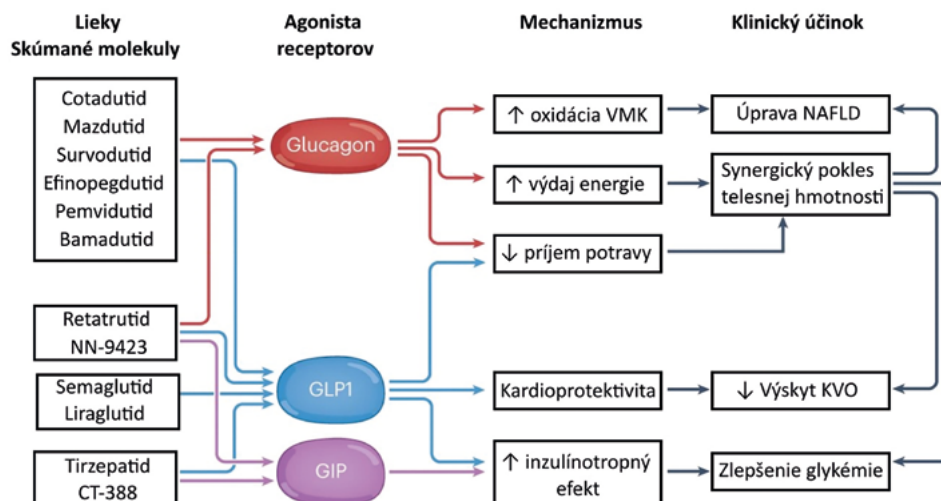
GIP prostredníctvom inkretínového efektu vedie k aktivácii sekrécie inzulínu po príjme potravy, počas hypoglykémie zvyšuje sekréciu GCG, naopak počas hyperglykémie vedie k potlačeniu jeho sekrécie. GIP tiež znižuje kostnú resorpciu a zvyšuje aktivitu lipoproteínovej lipázy. U pacientov s T2DM bol pozorovaný jeho menší inzulinotropný efekt, ale zlepšenie glykemickej kompenzácie môže prispieť k obnoveniu účinku GIP. GIP aj GLP-1 aktivujú odlišné hypotalamické neuróny, ktoré vedú k potlačeniu príjmu potravy, čím tieto molekuly prispievajú k poklesu telesnej hmotnosti. Predmetom záujmu je aj možný metabolický benefit antagonistov GIPR (26).

Tirzepatid

Tirzepatid je prvým double-agonistom pre receptory GIP-GLP-1 používaným v klinickej praxi (Mounjaro®). Ide o syntetický peptid pozostávajúci z 39 aminokyselín, ktorého štruktúra je založená na sekvencii GIP a jeho predĺžený polčas premeny umožňuje podávanie jedenkrát týždenne (27). Preferenčne aktivuje GIPR pred GLP-1R (v pomere 5 : 1). Tirzepatid redukoval hodnoty glykémie nalačno aj postprandiálne a zvýšil inzulínovú odpoveď počas oGTT (28). V Slovenskej republike

Obr. 1. Cieľové tkanivá pre účinok multi-agonistov receptorov pre gastrointestinálne hormóny a ich hlavné pôsobenie (upravené podľa 24)



Obr. 2. Postavenie unimolekulárnych multi-agonistov v liečbe metabolických ochorení (upravené podľa 38)

je tirzepatid od roku 2024 kategorizovaný, avšak nepreplácaný zdravotnými poisťovňami.

Klinická štúdia fázy 3 SURPASS-1 (n = 478) u pacientov s T2DM pozorovala zníženie HbA1c, redukcii telesnej hmotnosti a zlepšenie kardiometabolických ukazovateľov pri liečbe tirzepatidom (27). U pacientov s T2DM znížil množstvo tukového tkaniva v pečeni a prispel k redukcii viscerálneho a abdominálneho podkožného tukového tkaniva (SURPASS-3) (29). Post-hoc analýzy poukazujú aj na jeho možný renálny benefit u pacientov s T2DM a vysokým KV rizikom (30). S cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu v porovnaní s aktívnym komparátorom dulaglutidom pri výskyte KV príhod u pacientov s T2DM a zvýšeným KV rizikom bola realizovaná štúdia fázy 3 SURPASS-CVOT (NCT04255433) (n = 13 165), ktorej výsledky boli prezentované v rámci 61. stretnutia EASD v septembri 2025. V skupine liečenej tirzepatidom bol pokles hmotnosti po 36 mesiacoch 12,1 %, zatiaľ čo v skupine liečenej dulaglutidom 5,0 %. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol spoločný KV ukazovateľ pozostávajúci z úmrtia z KV príčin, infarktu myokardu a NCMP, pričom v štúdiu bola pozorovaná non-inferiorita tirzepatidu v porovnaní s dulaglutidom (HR 0,92; 95,3% CI 0,83 – 1,01; p = 0,003), ktorého KV benefit v porovnaní s placebom bol v minulosti dokumentovaný v štúdiu REWIND. Superiorita tirzepatidu v porovnaní s dulaglutidom pri výskyte KV príhod ale v tejto práci dokázaná nebola. Sekundárne ukazovatele poukazujú na renálny benefit tirzepatidu (31).

Randomizovaná dvojito-zaslepená placebom-kontrolovaná štúdia fázy 3 SURMOUNT-1 (n = 2 539) sledovala zmenu telesnej hmotnosti u pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou bez T2DM liečených tirzepatidom s. c. jedenkrát týždenne v dávke 5 mg, 10 mg alebo 15 mg po dobu 72 týždňov v porovnaní s placebom. Priemerný pokles telesnej hmotnosti bol 15 % pri dávke 5 mg, 19,5 % pri dávke 10 mg a 20,9 % pri dávke 15 mg, pričom pacienti liečení placebom mali pokles telesnej hmotnosti len 3,1 %. Liečba tirzepatidom sa tiež spájala so zlepšením kardiometabolických ukazovateľov (32). V štúdiu SURMOUNT-2 boli sledovaní pacienti s T2DM a obezitou alebo nadhmotnosťou (n = 938) liečení tirzepatidom v dávke 10 a 15 mg/týždeň alebo placebom po dobu 72 týždňov a priemerná redukcia telesnej

hmotnosti bola 12,8 % (10 mg/týždeň) a 14,7 % (15 mg/týždeň) (33). V súčasnosti prebieha štúdia fázy 3 SURMOUNT-MMO (n = 15 374) zameraná na redukcii morbiditu a mortality u pacientov s obezitou liečených tirzepatidom (NCT05556512), ktorej výsledky sa očakávajú v roku 2027.

V máji 2025 boli publikované výsledky klinickej štúdie fázy 3 b SURMOUNT-5 (n = 751), ktorá sledovala pacientov s obezitou bez T2DM liečených maximálnou tolerovanou dávkou tirzepatidu (10 mg alebo 15 mg) alebo maximálnou tolerovanou dávkou semaglutidu (1,7 mg alebo 2,4 mg) s. c. 1x týždenne počas 72 týždňov. V tejto práci viedol tirzepatid k výraznejšej redukcii telesnej hmotnosti (priemerne o -20,2 %; 95% CI -21,4 – -19,1) v porovnaní so semaglutidom (priemerne o -13,7 %; 95% CI -14,9 – -12,6) (p < 0,001) (34).

Spektrum nežiaducich účinkov GIP-GLP-1 receptorových agonistov je podobné ako v prípade GLP-1RA. V úvode liečby sa opisujú tranzitné gastrointestinálne ťažkosti s trvaním niekoľko týždňov, ktoré však môžu byť minimalizované diétnymi opatreniami. Stále diskutovaným je riziko pankreatitídy, pričom ale kauzálna súvislosť dokázaná nebola. Opisuje sa tiež cholecystolitiáza a cholecystitída, ale je potrebné poznamenať, že ochorenia žlčníka boli zaznamenané pri viacerých liečebných modalitách vedúcich k poklesu telesnej hmotnosti (26, 32, 27).

Ďalšie duálne-agonisty receptorov pre GIP-GLP-1

RG7697/NNC0090-2746 je ďalším z unimolekulárnych ko-agonistov receptorov pre GIP-GLP-1, pričom jeho aktivita pre tieto receptory je vyvážená. Frias et al. v r. 2017 v randomizovanej dvojito-zaslepenej placebom-kontrolovannej štúdiu 2a fázy pozorovali jeho pozitívny vplyv na glykemickú kompenzáciu a redukcii telesnej hmotnosti počas 12 týždňov liečby u pacientov s T2DM nedostatočne kontrolovaných metformínom (n=108), pričom významnejší efekt na redukcii telesnej hmotnosti dosiahla táto molekula u pacientov s lepšou počiatočnou glykemickou kompenzáciou (35). Pacienti v otvorenom referenčnom ramene boli liečení liraglutidom s. c. v dávke 1,8 mg denne. RG7697/NNC0090-2746 ale nebol v liečbe účinnejší ako liraglutid a táto molekula v súčasnosti nie je predmetom ďalších klinických štúdií.

Duálne-agonisty receptorov pre GCG-GLP-1

Glukagón (GCG) je peptidový hormón secernovaný α -bunkami pankreatických ostrovčekov ako odpoveď na hladovanie alebo hypoglykémii. Svojím pôsobením na receptory GCGR a GLP-1R inhibuje príjem potravy, centrálnym pôsobením vedie k poklesu telesnej hmotnosti, zvyšuje energetický výdaj, stimuluje hepatálnu glukoneogézu a prispieva ku glykogenolýze (25, 28, 36). Zvyšuje tiež aktivitu hnedého tukového tkaniva, v pečeni reguluje metabolizmus lipidov a mastných kyselín, stimuluje oxidáciu mastných kyselín a inhibuje lipogézu, čím vedie k redukcii akumulácie lipidov v pečeni, spúšťa lipolýzu, vedie k upregulácii exprese fibroblastového rastového faktora (FGF21) a zvyšuje expresiu receptorov pre LDL cholesterol (25, 28, 36).

T2DM je spojený s hyperglukagonémiou. U pacientov s T2DM a na zvieracích modeloch bolo potlačenie pôsobenia GCG spojené s redukciiu glykémie. GCG tiež dokáže parakrinným pôsobením aktivovať GLP-1R na β -bunkách pankreatických ostrovčekoch, čím sa môže podieľať na stimulácii sekrécie inzulínu (28).

Na prvý pohľad pôsobí podávanie agonistov glukagónu u pacientov s T2DM kontraintuitívne vzhľadom na jeho hyperglykemizujúci účinok. Avšak ďalšie priaznivé metabolické účinky glukagónu (predovšetkým zvýšený energetický výdaj, pocit sýtosti, aktivácia lipolýzy) viedli k snahe vytvoriť molekuly, ktoré by dokázali súčasne pôsobiť ako agonisty receptorov pre GCG aj GLP-1 (25). Pôsobenie takýchto molekúl imituje aktivitu oxyntomodulínu, enteroendokrinného peptidu vznikajúceho z proglukagónu a secernovaného spoločne s peptidom YY, ktorý má anorektické účinky a pôsobí ako duálny agonista GLP-1 a GCG receptorov. Aktivácia GCGR zvyšuje úroveň metabolizmu v podmienkach sýtosti aj pri lačnení, čo môže mať priaznivý efekt na pokles telesnej hmotnosti v kombinácii s liekmi znižujúcimi príjem potravy. Navyše glukagónová rezistencia v pečeni prispieva k patogenéze MASLD ako významnej komorbidity spojennej s metabolickým syndrómom. Potenciálnym rizikom agonistov GCGR je zníženie svalovej sily v dôsledku degradácie proteínov a aminokyselín (37). Takéto multi-agonisty by mohli mať miesto v liečbe MASLD (25). V súčasnosti boli ukončené klinické štúdie fázy 2 s efinopegdutidom (syntetický peptid oxyntomodulínu) (u pacientov s MALD, randomizovaná open-label štúdia porovnávajúca efekt liečby efinopegdutidom s. c. v dávke 10 mg týždenne s aktívnym komparátorom semaglutidom s. c. v dávke 1 mg týždenne), cotadutidom (u pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou a T2DM, dvojito-zaslepená štúdia s paralelnými skupinami liečenými cotadutidom s. c. v dávkach 100 μ g, 200 μ g a 300 μ g denne a placebom, súčasťou bolo aj otvorené rameno s aktívnym komparátorom liraglutidom s. c. v dávke 1,8 mg) a survodutidom (randomizovaná dvojito-zaslepená placebo-kontrolovaná štúdia u pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou bez T2DM; pacienti boli liečení dávkami survodutidu 0,6 mg, 2,4 mg, 3,6 mg a 4,8 mg týždenne; v dávke 4,8 mg/týždeň s priemerným poklesom hmotnosti o 14,9 %) (25, 36-40).

Napriek sľubným výsledkom v rámci metabolických parametrov môže byť liečba duálnymi-agonistami receptorov pre GCG-GLP-1 spojená s rizikom zvýšenia srdcovej frekvencie, znížením počtu retikulocytov, zvýšením markerov zápalu (fibrinogén, CRP), zvýšením hepatálnych transamináz, poruchou glukózovej tolerancie a redukciiu hladiny

niektorých aminokyselín. Tieto dôvody viedli k pozastaveniu ďalšieho klinického vývoja molekuly NNC9204-1177 (41).

Triple-agonisty receptorov pre GIP-GLP-1-GCG

Do klinických štúdií sa postupne dostávajú aj triple-agonisty pôsobiace súčasne na receptory pre GIP, GLP-1 aj GCG. Cieľom inkorporovania agonistov pre GCGR je ďalšie zníženie energetického príjmu a zvýšenie energetického výdaja s cieľom lepšej účinnosti liekov zameraných na liečbu obezity ako chronického neurometabolického ochorenia (42).

Retatrutid

Retatrutid (LY3437943) predstavuje triple-agonistu receptorov pre GIP-GLP-1-GCG, pričom táto molekula sa výraznejšie viaže na receptory pre GIP a v menšej miere na receptory pre GCG a GLP-1. V auguste 2023 bola publikovaná štúdia fázy 2 s retatrutidom u pacientov s nadváhou alebo obezitou bez T2DM (N = 338). Randomizovaným pacientom bol podávaný jedenkrát týždenne retatrutid s. c. v dávkach 1 mg, 4 mg, 8 mg alebo 12 mg (s postupnou up-titráciou v rôznych režimoch) alebo placebo po dobu 48 týždňov. Primárnym sledovaným ukazovateľom bola percentuálna zmena telesnej hmotnosti v 24. týždni liečby. V jednotlivých skupinách liečených retatrutidom bola priemerná redukcia telesnej hmotnosti -7,2% (1 mg retatrutidu), -12,9% (4 mg retatrutidu), -17,3% (8 mg retatrutidu) a 17,5% (12 mg retatrutidu), zatiaľ čo liečba placebom viedla k priemernej redukcii telesnej hmotnosti o 1,6 %. Liečba retatrutidom viedla tiež k zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (42). V súčasnosti prebieha štúdia fázy 3 TRIUMPH-3 s retatrutidom, ktorej cieľom je porovnať účinnosť a bezpečnosť retatrutidu u pacientov s obezitou a známym KV ochorením (NCT05882045).

V štúdií s retatrutidom boli najčastejšie opisované ľahké alebo stredne závažné gastrointestinálne nežiaduce účinky, ktoré boli závislé od dávky lieku a ktorým bolo možné čiastočne predísť jej postupnou eskaláciou. V závislosti od dávky bol pozorovaný aj vzostup srdcovej frekvencie s maximom v 24. týždni liečby s následným poklesom (42).

Bezpečnosť liečby

Dlhodobá bezpečnosť agonistov receptora GLP-1 nebola doposiaľ stanovená, keďže väčšina klinických štúdií trvala menej ako 4 roky. Vedľajšie účinky terapií na báze GLP-1RA, duálnych a triple agonistov sú prevažne gastrointestinálne. Ide najmä o nauzeu, vracanie a hnačku, ktoré sa vyskytovali konzistentne vo všetkých štúdiách u 10 až 50 % pacientov a viedli aj k prerušeniu terapie GLP-1RA. Nauzea zvyčajne ustupuje s dĺžkou liečby a možno zmierniť postupnou zvyšujúcou titráciou dávky. Opísané boli aj závažnejšie gastrointestinálne vedľajšie účinky, vrátane obštrukcie, obštrukcie tráviaceho traktu a symptomatickej gastroparézy. Spomalené vyprázdňovanie žalúdka je tiež dôvodom, prečo sa odporúča prerušiť liečbu GLP-1RA aspoň týždeň pred plánovaným operačným výkonom z dôvodu prevencie aspirácie.

GLP-1RA by sa nemali používať u pacientov s anamnézou pankreatitídy. Postmarketingové správy zaznamenali prípady hemoragickej aj edematózne formy pankreatitídy. Diagnóza akútnej pankreatitídy by sa nemala robiť len na základe dokumentovaného zvýšenia pankreatických enzýmov, ale zásadne s prihliadnutím na klinický obraz pacienta

liečeného GLP-1RA. V populačnej databázovej štúdií prípadov a kontrol bola liečba zosilňujúca inkretínový účinok (sitagliptín a exenatid) spojená so zvýšeným rizikom hospitalizácie pre akútnu pankreatitídu (adj OR 2,07; 95 % CI 1,36 – 3,13). Naopak, retrospektívne kohortové štúdie a metaanalýzy randomizovaných štúdií neidentifikovali zvýšené riziko. Celkovo je výskyt pankreatitídy nízky (16 prípadov medzi 14 562 pacientmi zaradenými do randomizovaných štúdií s GLP-1RA (44).

Liečba GLP-1RA je spojená so zvýšeným rizikom ochorení žľaz a žľazových ciest vrátane cholecystolitiázy a cholecystitídy. V metaanalýze 76 štúdií mali účastníci randomizovaní na liečbu GLP-1RA zvýšené riziko kompozitného výsledku – ochorenia žľaz alebo žľazových ciest relatívne riziko 1,37 (95 % CI 1,23 – 1,52). Použitie GLP-1RA špecificky z indikácie zníženia hmotnosti, a s tým spojené vyššie dávky liečiv ako aj dlhšie trvanie liečby boli spojené s ešte väčším rizikom ochorení biliárneho traktu (45).

Liečba GLP-1RA sa neodporúča, ak má pacient pozitívnu osobnú alebo rodinnú anamnézu medulárneho karcinómu štítnej žľazy alebo syndrómu mnohopočetnej endokrinné neoplázie 2 A resp. 2 B. Signál o vzťahu medzi liečbou GLP-1RA a medulárnym karcinómom štítnej žľazy vychádzal z animálnych štúdií na potkanoch. Nebolo však jasné, či bude podobný účinok prítomný aj u ľudí, pretože v ľudskom tele je oveľa menej parafolikulárnych C-buniek ako u potkanov a expresia GLP-1 receptora v ľudských C-bunkách je veľmi nízka. V krátkodobých štúdiách u ľudí nedošlo k žiadnym zmenám v hladinách kalcitonínu, ale tumorigenéza medulárneho karcinómu štítnej môže trvať roky. Bezin a kol. v r. 2023 v štúdií s 2 562 prípadmi diagnostikovaného medulárneho karcinómu štítnej žľazy v rokoch 2006 – 2018 evidovanými vo francúzskej zdravotnej databáze a 45 184 kontrolami dokázali, že užívanie GLP-1RA po dobu 1 – 3 rokov bolo asociované so zvýšeným rizikom všetkých typov nádorov štítnej žľazy (adj HR 1,58; 95 % CI 1,27 – 1,95), a tiež medulárneho karcinómu štítnej žľazy (adj HR 1,78, 95 % CI 1,04 – 3,05) (46).

U pacientov liečených GLP-1RA sa môže objaviť alergická reakcia, reakcia v mieste vpichu a opísaná bola aj imunogenita niektorých preparátov. V literatúre sa objavuje aj termín „ozempiková tvár“, t. j. zmena vo výzore pacientov, ktorá súvisí s rýchlou redukcii telesnej hmotnosti a zvýraznením vrások pri strate elasticity kože.

Vzťah medzi liečbou GLP-1RA a suicidálnou je v literatúre inkonzistentný. Post hoc analýzy neuropsychiatrickej bezpečnosti liraglutidu poukázali na častejší výskyt nespavosti a suicidálnych ideácií pri liečbe

liraglutidom, ale prospektívne štúdie nepotvrdili asociáciu liraglutidu s indikátormi depresie alebo suicidálneho správania (zo štúdií fázy 3 ale pri randomizácii boli vylúčení pacienti s anamnézou závažnejšej depresie, závažného psychiatrického ochorenia alebo sklonom k suicidálnemu správaniu/ideáciám) (6). Podľa recentnej štúdie Lu et al. GLP-1RA majú asociáciu s bolesťou hlavy (reporting OR 1,74, 95 % CI 1,65 – 1,84), migrénou (reporting OR 1,28, 95 % CI 1,06 – 1,55) a abnormalitami čuchových a senzorických nervov (reporting OR 2,44, 95 % CI 1,83 – 3,25; reporting OR 1,69, 95 % CI 1,54 – 1,85). Semaglutid mal asociáciu so suicidálnou v populácii redukujúcej hmotnosť (reporting OR 2,55, 95 % CI 1,97 – 3,31). Medián nástupu týchto ťažkostí bol 16 dní (medzikvartilový rozsah: 3 – 66 dní) (47).

Nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) je stav charakterizovaný náhlou stratou zraku v dôsledku ischémie zrakového nervu. Opísaných bolo niekoľko prípadov NAION s možnou súvislosťou s liečbou GLP-1RA, čo vyvolalo bezpečnostné obavy. Presný mechanizmus rozvoja NAION zostáva nejasný, ale zahŕňa najskôr vazokonstrikciu alebo znížený prietok krvi do zrakového nervu v dôsledku účinkov GLP-1RA na krvný tlak a hladinu glukózy, ktoré môžu prispieť k ischémii zrakového nervu. Základné oftalmologické vyšetrenie odporúčané u pacientov s T2DM pred začatím liečby GLP-1RA pre možné zhoršenie diabetickej retinopatie počas liečby GLP-1RA sa už týka všetkých pacientov pred liečbou GLP-1RA, a najmä u pacientov s anamnézou neuropatie zrakového nervu. Rovnako tak monitorovanie zrakových symptómov, ako je náhla strata zraku alebo rozmazané videnie, a tiež okamžité prerušenie liečby, ak je podozrenie na NAION (48).

Záver

Agonisty receptora glukagónu podobného peptidu-1 sú v súčasnosti jednou z najúčinnnejších farmakoterapií obezity. Liečba GLP-1RA vedie k významnej redukcii hmotnosti reguláciou apetítu, pocitu sýtosti, energetického príjmu. Nedávne pokroky vo farmakoterapii obezity viedli k vývoju duálnych, triple agonistov, ev. multi-agonistov, ktoré ovplyvňujú viaceré metabolické dráhy súčasne. Tieto nové farmaká majú ešte vyššiu účinnosť pri redukcii hmotnosti v porovnaní s tradičnými GLP-1RA, čo vnímame ako revolúciu v manažmente obezity. Je potrebný ďalší výskum zameraný na optimalizáciu týchto terapií pre širšie klinické použitie. Oprávnená je však stále ostražitosť v súvislosti s možnými nežiaducimi účinkami týchto liečiv.

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:** Táto práca vznikla s podporou grantu MŠ SR VEGA 1/0050/24. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. ElSayed N A, Aleppo G, Bannuru R R, et al. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S145–157.
2. Fábryová Ľ, Kísová V, Minárik P, et al. Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment nadhmotnosti/obezity v dospelom veku. 2. revízia. Štandardné postupy. Druhé 2023; s. 1–53.
3. ElSayed N A, McCoy R G, Aleppo G, et al. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Supplement_1):S167–180.
4. Kanbour S, Ageeb R A, Malik R A, Abu-Raddad L J. Impact of body-weight loss on type 2 diabetes remission: a systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(4):294–306.

5. Rodríguez N, Hartmann P. Antiobesity medications in adult and pediatric obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Pharmacol Rev.* 2025;77(4):100058-100058.
6. Nauck M A, Quast D R, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
7. O'Neil P M, Aroda V R, Astrup A, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1529-1536.
8. Davies M J, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2015;314(7):687-699.
9. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22.
10. Kelly A S, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-2128.
11. Armstrong M J, Gaunt P, Aithal G P, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-690.
12. Neeland I J, Marso S P, Ayers C R, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):595-605.
13. Elkind-Hirsch K E, Chappell N, Shalter D, et al. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022;118(2):371-381.
14. Blackman A, Foster G D, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes.* 2016;40(8):1310-1319.
15. Davies M, Færch L, Jeppesen O J, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-984.
16. Wilding J P H, Batterham R L, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
17. Rubino D M, Greenway F L, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes. *JAMA.* 2022;327(2):138-150.
18. Newsome P N, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124.
19. Knop F K, Aroda V R, Do Vale R D, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):705-719.
20. Aroda V R, Aberle J, Bardtrum L, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3 b trial. *Lancet.* 2023;402(10403):693-704.
21. Samoš M, Mokáň M. Perorálny semaglutid: budúcnosť agonizmu GLP1-receptorov? *Forum Diab.* 2021;10(3):213-217.
22. Frias J P, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet.* 2023;402(10400):472-483.
23. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(10):877-888.
24. Saxena A R, Frias J P, Brown L, et al. Efficacy and safety of oral small molecule glucagon-like peptide 1 receptor agonist danuglipron for glycemic control among patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5).
25. Baggio L L, Drucker D J. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab.* 2021;46:101090.
26. ElSayed N A, Aleppo G, Bannuru R R, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S158-178.
27. Rosenstock J, Wysham C, Frias J P, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143-155.
28. Nogueiras R, Nauck M A, Tschöp M H. Gut hormone co-agonists for the treatment of obesity: from bench to bedside. *Nat Metab.* 2023;5(6):933-944.
29. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Lando L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):393-406.
30. Heerspink H J L, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(11):774-785.
31. Nicholls S. The cardiovascular outcomes in participants on tirzepatide versus dulaglutide of the SURPASS-CVOT. 61st Annual EASD Meeting, 18. September 2025.???
32. Jastreboff A M, Aronne L J, Ahmad N N, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
33. Garvey W T, Frias J P, Jastreboff A M, et al. 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(10402):613-626.
34. Aronne L J, Horn D B, Le Roux C W, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(1):26-36.
35. Frias J P, Bastyr E J, Vignati L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2017;26(2):343-352.e2.
36. Nagra R, Wang T, Gadde K M, 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 2 b study. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1433-1442.
37. Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: a systematic review. *Pharmacol Rev.* 2024;77(1):100002-100002.
38. Romero-Gomez M, Lawitz E, Shankar R R, et al. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinapegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023;79(4):888-897.
39. Parker V E R, Hoang T, Schlichthaar H, et al. Efficacy and safety of cotadutide, a dual glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor agonist, in a randomized phase 2a study of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(7):1360-1369.
40. Le Roux C W, Steen O, Lucas K J, et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(3):162-173.
41. Friedrichsen M H, Endahl L, Kreiner F F, et al. Results from three phase 1 trials of NNC9204-1177, a glucagon/GLP-1 receptor co-agonist: effects on weight loss and safety in adults with overweight or obesity. *Mol Metab.* 2023;78:10180.
42. Jastreboff A M, Kaplan L M, Frias J P, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — a phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526.
43. Tan T M. Co-agonist therapeutics come of age for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(2):66-67.
44. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):43.
45. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519.
46. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384-390.
47. Lu W, Wang S, Tang H, Yuan T, Zuo W, Liu Y. Neuropsychiatric adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Eur Psychiatry.* 2025;68(1):e20.
48. Hathaway J T, Shah M P, Hathaway D B, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(8):732-739.