

DiabezitaEDUC 2024

Projekt Slovenskej obezitologickej asociácie,
Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej
spoločnosti a časopisu Via Practica



Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH

Prezidentka Slovenskej obezitologickej asociácie a predsedníčka Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti

Viceprezidentka EASO pre stredoeurópsky región

Najvýznamnejšie novinky roku 2023 vo farmakologickom manažmente obezity

Doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH^{1,2,3,4}

¹MetabolKLINIK, s.r.o, Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Bratislava

²Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, Klinická a fyziologická výživa, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

³Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

⁴Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Inštitút prevencie a intervencie, Bratislava

Celosvetovo je obezita považovaná za globálnu epidémiu až pandémiu, vo všetkých vekových kategóriách, s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami. Úspešný manažment obezity si často vyžaduje prídanie účinnej farmakologickej intervencie s cieľom udržať negatívnu energetickú bilanciu a udržať už zredukovanú hmotnosť. Uplynulý rok nám priniesol veľa noviniek a aj veľa nádeje, najmä vo farmakoterapii obezity, ktorej účinnosť sa začína približovať výsledkom bariatrickej/metabolickej chirurgie.

Kľúčové slová: farmakoterapia obezity, semaglutid, tirzepatid, orálny semaglutid, orforglipron, survodutid, retatrutid, bezpečnosť GLP-1 RA

The most significant news of the year 2023 in the pharmacology management of obesity

Worldwide, obesity is considered a global epidemic/pandemic, in all age categories, with extensive health and socioeconomic consequences. Successful management of obesity often requires the addition of an effective pharmacological intervention to maintain negative energy balance and maintain already reduced weight. The past year has brought us a lot of news and also a lot of hope, especially in the pharmacotherapy of obesity, the effectiveness of which is beginning to approach the results of bariatric/metabolic surgery.

Key words: obesity pharmacotherapy, semaglutide, tirzepatide, oral semaglutide, orforglipron, survodutide, retatrutide, GLP-1 RA safety

Via pract., 2024;21(2):54-57

Úvod

Obezita je chronické, progredujúce, relabujúce metabolické ochorenie charakterizované abnormálnym alebo nadmerným hromadením telesného tuku. Má svoju etiológiu, príznaky a symptómy, vedie k štrukturálnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, neurodegeneratívne), ku ktorým prispieva priamymi a nepriamymi mechanizmami.

Musíme ju chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších závažných s obezitou aso-

ciovaných ochorení (napr. diabetes mellitus 2. typu (DM2T – diabezita, 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou/obezitou), aterogénna dyslipidémia (aDLP), artérová hypertenzia (AHT), syndróm spánkového apnoe (OSA), chronická choroba obličiek (CKD), steatotické ochorenie pečene asociované s metabolickou dysfunkciou (MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) atď.), všetko preventabilné chronické ochorenia (1).

Celosvetovo sa obezita považuje za globálnu epidémiu až pandémiu, vo všetkých vekových kategóriách, s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami (2).

Podľa súčasných štatistických údajov pochádzajúcich z celého sveta je veľmi malá pravdepodobnosť, že by miera obezity klesala, práve naopak, neustále relatívne rýchlo narastá najmä skupina pacientov s 3. stupňom obezity (BMI ≥ 40 kg/m²) (3).

Preobezita/obezita sa v klinickej praxi všeobecne lieči nedostatočne, dôvodom je aj to, že v mnohých krajinách obezita nie je považovaná za chronickú celoživotnú chorobu, čím sa upiera pacientom právo na reálnu pomoc (4).

Prvou líniou v komplexnej liečbe preobezity/obezity je zmena životného štýlu, ktorej súčasťou je kombinácia nízko-kalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity,

zniženej sedavosti a kognitívno-behaviorálnej terapie (KBT). Modifikácia životného štýlu býva zriedkavo dlhodobou (celoživotne) udržateľná. Udržanie zredukovanej hmotnosti je náročné v dôsledku metabolickej adaptácie (fyziologický proces charakterizovaný zmenami v hladinách hormónov regulujúcich chuť do jedla a poklesom energetického výdaja). Úspešný manažment obezity si často vyžaduje prídanie účinnej farmakologickej intervencie s cieľom udržať negatívnu energetickú bilanciu a udržať už zredukovanú hmotnosť.

Uplynulý rok nám priniesol veľa noviniek a aj veľa nádeje, najmä vo farmakoterapii obezity, ktorej účinnosť sa začína približovať výsledkom bariatrickej/metabolickej (B/M) chirurgie.

Súčasná situácia vo farmakoterapii obezity

V USA boli začiatkom roka 2023 FDA (U. S. Food and Drug Administration/ Americký Úrad pre potraviny a liečivá) na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválené nasledovné farmaká: orlistat (1997), fen-termín/topiramát ER (2012), naltrexón SR/bupropión SR (2014), liraglutid 3,0 mg (2014), semaglutid 2,4 mg (2021) a duálny agonista receptorov GLP-1/GIP (glukagónu podobný peptid-1/gastrický inhibičný polypeptid) tirzepatid (2022). Vo februári 2020 bol na základe odporúčania FDA stiahnutý z amerického trhu lorkaserín (zvýšené riziko nádorov pľúc a pankreasu, nízka účinnosť antiobezitika).

V Európskej únii (EÚ) sme mali na chronickú liečbu obezity schválené tri lieky: orlistat (1997), kombináciu naltrexón SR/bupropión SR (2015) a liraglutid 3,0 mg (2015). Liraglutid 3,0 mg (GLP-1 receptorový agonista, GLP-1 RA) je na Slovensku na chronický manažment preobezity/obezity dostupný od polovice mája 2022. V januári 2022 získal pozitívne stanovisko Európskej liekovej agentúry (EMA) semaglutid 2,4 mg a v decemri 2023 aj tirzepatid ako na manažment diabetes mellitus 2. typu, tak aj na manažment (pre)obezity.

Novinky v manažmente obezity publikované počas roka 2023

Semaglutid

Semaglutid je agonista GLP-1 RA využívaný v chronickom manažmente obezity. Má 94 % štruktúrnu homoló-

giu s ľudským GLP-1 a vyznačuje sa tromi kritickými modifikáciami: substitúcia aminokyseliny (AMK) v polohe 8 (chráni semaglutid pred degradáciou DPP-4); acylácia lyzínu peptidovej kostry a C-18 masťná di-kyselina v polohe 26 poskytuje silnú špecifickú väzbu na albumín a ďalšia substitúcia aminokyselín v polohe 34 zabraňuje väzbe C-18 masťných di-kyselín na nesprávnom mieste. Tieto modifikácie viedli k 3-násobnému zvýšeniu afinity semaglutidu v porovnaní s liraglutidom, k predĺženiu jeho biologického polčasu s injekčnou aplikáciou raz týždenne.

V roku 2021 FDA schválila semaglutid 2,4 mg/týždenne na chronickú liečbu obezity a v januári 2022 získal semaglutid 2,4 mg aj pozitívne stanovisko EMA (koncom roka 2023 bol dostupný v Dánsku, Nórsku a Nemecku).

So semaglutidom 2,4 mg prebiehal a prebieha rozsiahly klinický program 3. fázy klinického skúšania STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with obesity): STEP 1 – 4, STEP-TEEN (adolescenti) – fáza 3a, fáza 3b – STEP 5 a 8 (5).

V kontexte kardiovaskulárneho prínosu semaglutidu sú zaujímavé výsledky štúdie STEP 1, ktoré sú predzvesťou výsledkov CVOT (CardioVascular Outcome Trial) štúdie SELECT publikovanej v roku 2023. Jedinci liečení semaglutidom dosiahli štatisticky významný úbytok hmotnosti 14,9 % z priemernej základnej telesnej hmotnosti 105,3 kg v porovnaní s úbytkom hmotnosti 2,4 % v prípade placebo. Okrem toho 86,4 % pacientov na semaglutide 2,4 mg s.c. dosiahlo po 68 týždňoch úbytok hmotnosti $\geq 5\%$ v porovnaní s 31,5 % pacientov na placebe. Semaglutid viedol aj ku kardiometabolickým benefitom – zlepšenie lipidového spektra, zníženie chronického subklinického zápalu (6). Post hoc analýza štúdie STEP 1 priniesla informácie o vplyve semaglutidu 2,4 mg na 10-ročné riziko aterosklerózy podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia – AS KVO (po 68-týždňovej liečbe štatisticky významný presun pacientov zo skupiny v strednom kardiovaskulárnom (KV) riziku do skupiny s nízkym KV rizikom) (7).

KV prínos semaglutidu testovala dvojito zaslepená štúdia SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity). Porovnávala semaglutid 2,4 mg

s.c. raz týždenne s placebom ako doplnok k štandardnej starostlivosti na prevenciu závažných nežiaducich KV príhod (MACE) počas obdobia piatich rokov. Do štúdie bolo zaradených 17 604 dospelých vo veku 45 rokov alebo starších s preobezitou/obezitou a preukázaným KVO bez predchádzajúcej anamnézy DM2T (8). Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ preukázaním štatisticky významnej redukcie MACE o 20 % u ľudí liečených semaglutidom 2,4 mg v porovnaní s placebom. Primárny koncový ukazovateľ štúdie bol definovaný ako zložený výsledok KV úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody (CMP). V súlade s výsledkami predchádzajúcich štúdií mal semaglutid 2,4 mg bezpečný a dobre tolerovaný profil (9).

Bezpečnosť GLP-1 RA

V priebehu roka 2023 sa v súvislosti s GLP-1 RA objavili informácie o prípadoch samovražedných a sebaškodujúcich myšlienok hlásených Islandskou liekovou agentúrou. Na základe tejto informácie boli Výborom pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) v júli 2023 všetci držiteľia registračných rozhodnutí liekov s obsahom GLP-1 RA (dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid, semaglutid) požiadaní o doplňujúce informácie. Suicidálne správanie nie je aktuálne uvedené v SmPC ako vedľajší účinok žiadnych GLP-1 RA schválených EMA (10). V novembri 2023 Výbor PRAC preskúmal dostupné dôkazy z klinických štúdií, sledovania po uvedení lieku na trh a publikovanej literatúry o hlásených prípadoch samovražedných myšlienok a myšlienok na sebaškodovanie v súvislosti s liečbou GLP-1 RA. Zatiaľ čo v tomto bode nie je možné vyvodiť záver o príčinnej súvislosti, existuje niekoľko problémov, ktoré je ešte potrebné objasniť. Výbor odsúhlasil ďalšie zoznamy otázok, ktoré majú zodpovedať vyššie uvedení držiteľia rozhodnutí o registrácii týchto liekov.

Výbor PRAC znovu prerokuje túto tému na svojom zasadnutí v apríli 2024. EMA bude ďalej komunikovať, keď budú k dispozícii nové informácie. Do rozhodnutia sa odporúča pokračovať v používaní liekov podľa SmPC (11).

Tirzepatid

Tirzepatid (TZP) je twinkretín – kombinácia dvoch inkretinových hormón-

nov (GLP-1 a GIP) (12). S TZP prebiehal a prebieha klinický program zameraný na manažment obezity SURMOUNT. Na základe výsledkov klinických štúdií z uvedeného programu bol tirzepatid 8. 11. 2023 schválený FDA a koncom decembra 2023 aj EMA na chronický manažment obezity.

Program SURMOUNT zahŕňa štyri globálne štúdie fázy 3 SURMOUNT-1 až -4. Primárnym koncovým bodom vo všetkých štúdiách je percentuálna zmena telesnej hmotnosti od randomizácie po ukončenie liečby (13).

Do štúdie SURMOUNT-1 boli zaradení pacienti s priemerným BMI 38 kg/m², 94,5 % účastníkov malo BMI \geq 30 kg/m² (2500 pacientov s obezitou, nediabetikov). Liečba viedla k priemernému zníženiu hmotnosti v 72. týždni o 22,5 % (16 – 24 kg), viac ako 50 % pacientov liečených 5 alebo 10 mg dosiahlo pokles hmotnosti viac ako 20 %, došlo k trojnásobne vyššej percentuálnej redukcii tukovej masy, najmä viscerálneho tuku, čiže výsledkom je lepšie telesné zloženie. Štúdia demonštrovala impakt GIP/GLP-1 R2A ako potenciálnej novej liečebnej modalítity pre liečbu obezity, demonštrovala redukciiu hmotnosti, ktorá doposiaľ nebola dosiahnutá v žiadnej klinickej štúdií 3. fázy klinického skúšania (14, 15).

Štúdia SURMOUNT-2 hodnotila účinnosť a bezpečnosť TZP (10 a 15 mg) v porovnaní s placebo v populácii 938 dospelých pacientov s DM2T a obezitou. Východisková priemerná telesná hmotnosť bola 100,7 kg, BMI 36,1 kg/m² a HbA1c 8,02 %. Priemerná zmena telesnej hmotnosti v 72. týždni liečby TZP 10 mg a 15 mg bola -12,8 %, resp. -14,7 % a -3,2 % placebo. Zníženie telesnej hmotnosti \geq 5 % dosiahlo 79 – 83 % pacientov na TZP oproti 32 % na placebo (16).

Cieľom štúdie SURMOUNT-3 bolo zhodnotenie poklesu hmotnosti u pacientov bez DM2T s preobezitou alebo obezitou na intenzívnej intervencii zameranej na životný štýl (IBT) a liečbe TZP. Po 12 týždňoch IBT dosiahli dodatočný 21,1 % priemerný úbytok hmotnosti s TZP pri celkovom priemernom úbytku hmotnosti 26,6 % od vstupu do štúdie počas 84 týždňov (17).

Štúdia SURMOUNT-4 bola dizajnovaná na vyhodnotenie pretrvávajúceho účinku TZP v porovnaní s placebo na

úbytok hmotnosti v skupine pacientov bez DM2T s preobezitou/obezitou. Počas 36-týždňového úvodného obdobia liečby TZP sa dosiahol 21,1 % úbytok hmotnosti a ďalší 6,7 % úbytok hmotnosti počas 52-týždňového obdobia nepretržitej liečby, s celkovým priemerným úbytkom hmotnosti 26,0 % počas 88 týždňov (18).

Na základe doposiaľ publikovaných výsledkov očakávame, že program SURMOUNT s TZP podávaným s.c. raz týždenne poskytne relevantné dôkazy o jeho bezpečnosti a účinnosti v redukcii a aj udržaní zredukovanej hmotnosti u dospelých s preobezitou/obezitou. Prvé údaje naznačujú, že TZP môže viesť k významnejšej redukcii KV rizika ako momentálne najúčinnější GLP-1 RA – semaglutid. Musíme si však počkať na výsledky morbiditno-mortalitnej štúdie SURMOUNT-MMO, ktoré budú publikované pravdepodobne v roku 2027 (19).

Čo nás ešte čaká v blízkej budúcnosti?

Orálny semaglutid

Perorálna forma semaglutidu bola schválená na liečbu DM2T v dávke 14 mg denne a je menej účinná na redukciiu hmotnosti ako injekčný semaglutid 2,4 mg. Na manažment preobezity/obezity sú vo vývoji vyššie dávky perorálneho semaglutidu (25 a 50 mg).

Účinnosť a bezpečnosť perorálneho analógu GLP-1 semaglutidu 50 mg, užívaného raz denne, bola hodnotená v štúdií 3. fázy klinického skúšania OASIS 1 u dospelých jedincov s preobezitou/obezitou bez DM2T. Orálny semaglutid 50 mg viedol k 17 % redukciiu hmotnosti u nediabetikov s (pre)obezitou, približne 40 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti \geq 20 %. Gastrointestinálne nežiaduce udalosti (NU) (väčšinou mierne až stredne závažné) boli hlásené u 80 % pacientov na perorálnom semaglutide 50 mg a u 46 % na placebo (20).

Orforglipron

Orforglipron je perorálny nepeptidový silný parciálny GLP-1 RA, pokračuje klinické skúšanie 3. fázy. V júni 2023 boli publikované výsledky štúdie 2. fázy klinického skúšania, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť orforglipronu

u dospelých s preobezitou/obezitou (272 účastníkov), s aspoň jednou komorbidiťou obezity, bez DM2T. Vstupná priemerná telesná hmotnosť bola 108,7 kg s priemerným BMI 37,9 kg/m². V 36. týždni došlo k poklesu hmotnosti o 14,7 % (orforglipron) a 2,3 % (placebo). 75 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti $>$ 10 %. Liečba orforglipronom viedla k zlepšeniu všetkých vopred špecifikovaných antropometrických aj kardiometabolických parametrov. Najčastejšie NU boli mierne až stredne závažné gastrointestinálne ťažkosti, ktoré sa vyskytli počas postupného zvyšovania dávky orforglipronu a viedli k prerušeniu liečby u 10 až 17 % účastníkov vo všetkých dávkových kohortách. Bezpečnostný profil orforglipronu bol konzistentný s injekčne podávanými GLP-1 RA (21).

Survodutid

Survodutid je nový jednoduchý peptid s duálnym agonizmom glukagónových (GCGR) a GLP-1 receptorov, ktorý preukázal účinnosť a bezpečnosť v predklinických štúdiách a klinických štúdiách fázy 1. V predklinických štúdiách survodutid znížil telesnú hmotnosť zvýšením energetického výdaja a znížením príjmu potravy a preukázal redukciiu množstva tuku v pečeni. V 2. fáze klinického skúšania u osôb s (pre)obezitou bol survodutid spojený so znížením telesnej hmotnosti až o 18,7 % v porovnaní s východiskovou hodnotou po 46 týždňoch liečby, bez zjavného platá a bez neočakávaných NU (22, 23).

Momentálne začínajú štúdie 3. fázy klinického skúšania SYNCHRONIZE-1 a SYNCHRONIZE-2 so survodutidom u ľudí žijúcich s (pre)obezitou bez alebo s DM2T. Tretia štúdia SYNCHRONIZE-CVOT, je globálna, dlhodobá štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti survodutidu u ľudí žijúcich s (pre)obezitou s kardiovaskulárnym ochorením, chronickým ochorením obličiek alebo s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia. Uvedené štúdie budú iniciované vo viacerých slovenských centrách.

Retatrutid

Retatrutid (LY3437943, RETA) je peptid konjugovaný s mastnou dikyselínovou skupinou s agonizmom voči GIP, GLP-1 a GCG receptorom (trojitý agonista).

Do štúdie v 2. fáze klinického skúšania bolo zaradených 338 dospelých osôb s (pre)obezitou s komorbiditami (bez DM2T) na liečbu RETA (1, 4, 8, 12 mg s.c. raz do týždňa) vs placebo. Po 48 týždňoch liečby RETA došlo k poklesu hmotnosti o 8,7 % (1 mg), 17,1 % (4 mg), 22,8 % (8 mg) a 24,2 % (12 mg) v porovnaní s poklesom 2,1 % v skupine s placebom. Po 48 týždňoch došlo k redukcii hmotnosti o ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 % u 92 %, resp. 75 %, resp. 60 % účastníkov (4,0 mg RETA); 100 %, 91 % a 75 % (8,0 mg RETA); 100 %, 93 % a 83 % (12 mg RETA) a 27 %, 9 % a 2 % (placebo). Najčastejšie NU udalosti pri liečbe RETA boli gastrointestinálne, súviseli s dávkou, boli väčšinou mierne až stredne závažné. Zvýšenie srdcovej frekvencie závislé od dávky vyvrcholilo v 24. týždni liečby s následným poklesom (24).

Program TRIUMPH 3. fázy klinického skúšania hodnotí bezpečnosť a účinnosť RETA pri chronickej regulácii hmotnosti, pri OSA a osteoartritíde kolien (OA) u ľudí s (pre)obezitou). Hlavné registračné štúdie sú zamerané na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti RETA v populáciách: TRIUMPH-1: nediabetikov s (pre)obezitou vrátane pacientov s OSA a OA, TRIUMPH-2: u DM2T pacientov s (pre)obezitou vrátane pacientov s OSA, TRIUMPH-3: u pacientov s obezitou 2. stupňa ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ a $< 40 \text{ kg/m}^2$) alebo 3. stupňa ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) s potvrdeným KV ochorením a TRIUMPH-4: pacienti s (pre)obezitou s OA (25).

Záver

Pandémiu (pre)obezity nedokážeme vyriešiť bez identifikácie a možnosti ovplyvnenia jej hlavných príčin. Pokrok v našom chápaní patofyziologického základu a interindividuálnych variácií (pre)obezity povedie k multimodálnemu a personalizovanému prístupu k jej liečbe. Naším cieľom je dosiahnuť bezpečnú, efektívnu a udržateľnú redukciiu hmotnosti, ktorá bude viesť k zníženiu prevalencie komplikácií obezity, ako sú DM2T, MASLD, KVO, a aj s obezitou súvisiacich nádorových ochorení.

Manažment jedincov s (pre)obezitou sa bude v dohľadnom čase rýchlo meniť najmä vďaka výsledkom 3. fázy klinického skúšania a zavedením semaglutidu (či už v injekčnej alebo perorálnej forme) a tirzepatidu do klinickej praxe.

Do úvahy prichádzajú aj kombinácie multifunkčných peptidov, viacnásobné agonisty reprezentujúce viac ako jednu farmakologickú aktivitu (GLP-1/GCG R2A (pemvidutid), GLP-1/OXM/PYY), GLP-1 nepeptidové molekuly (danaglipton), ďalšie GLP-1 koagonisty (oxyntomodulín, PYY, amylin (Cagri-Sema), dapagliflozín. Budúcnosťou môžu byť aj nové spôsoby podávania liekov, vakcíny, modulácia črevnej mikroflóry, génová terapia, ale aj nové bariatrické a endoskopické výkony. Necháme sa prekvapiť, aké novinky nám v manažmente (pre)obezity prinesie rok 2024.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

- Fábryová L. Obezita ako podhubie kardio-nefro-hepato-metabolických ochorení. s In: Belovičová M, Moricová Š, Popovičová M, Vansáč P (eds.), a kol. Obezita a metabolický syndróm. Warszawa: Zborník vedeckých prác; 2023: s 94 -112.
- Fábryová L. Epidemiológia (pre)obezity. In: Fábryová L (ed.), a kol. Klinická obezitológia. Brno: Facta Medica; 2023: s 37-48.
- Fábryová L, a kol. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v manažmente obézneho jedinca. [online]. MZSR. 2023. Available from: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>.
- Fábryová L, Mullerová D, et al. The obesity landscape and perspective of the multidisciplinary management in Central and Eastern Europe. *Obesitologia Hungarica (e-journal)*. 2023;21(Suppl 1):S61-S66.
- Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jun;28(6):1050-1061. doi: 10.1002/oby.22794.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
- Verma S, et al. Improvement of the 10-year AS CVD risk with once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity – post hoc analysis of the STEP 1 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 May;77(18_Supplement_1).
- Lingvay, I, Brown-Frandsen, K, Colhoun, HM, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)*. 2023; 31(1):111- 122. doi:10.1002/oby.236211606.https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)02963-6.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. The SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.
- PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 July 2023 PRAC_en (europa.eu). [online]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2023-prac-meeting_en.pdf>.
- Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2023>.
- Fábryová L. Aktuálne trendy vo farmakologickej liečbe obezity. In: Fábryová L (ed), a kol. Klinická obezitológia. Brno: Facta Medica; 2023: s 196-198.

13. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36478180; PMCID: PMC10107501.

14. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. for the SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity June 4, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.

15. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/tirzepatide-demonstrated-significant-and-superior-weight-loss>.

16. Garvey WT, Frias 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 Jun 26: S0140-6736(23)01200-X. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub ahead of print. PMID: 37385275.

17. 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 [published online ahead of print, 2023 Oct 15]. *Nat Med*. 2023;10.1038/s41591-023-02597-w.

18. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. for the 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(1):38-48. doi:10.1001/jama.2023.24945.

19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512>. Accessed July 13, 2023.

20. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. OASIS 1 Investigators. 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 Jun 23:S0140-6736(23)01185-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6. Epub ahead of print. PMID: 37385278.

21. 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 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2302392. Epub ahead of print. PMID: 37351564.

22. Jungnik A, Arrubla Martinez J, Plum-Mörschel L, et al. Phase I studies of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist BI 456906. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):1011-1023. doi: 10.1111/dom.14948. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36527386.

23. Yazawa R, Ishida M, Balavarcu Y, et al. A randomized Phase I study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 456906, a dual glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in healthy Japanese men with overweight/obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jul;25(7):1973-1984. doi: 10.1111/dom.15064. Epub 2023 Apr 27. PMID: 36974349.

24. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias 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 Jun 26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub ahead of print. PMID: 37366315.

25. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-phase-2-retatrutide-results-published-new-england-journal>.

Doc. MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD., MPH

MetabolIKLINIK, s.r.o, Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Cukrová 3, 811 08 Bratislava
lfabryova@metaboliklinik.sk

