

Prítomnosť a blízka budúcnosť farmakologickej liečby obezity/diabezity

Presence and near future of pharmacological treatment of obesity/diabetes

Ľubomíra Fábryová^{1,2,3}

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

²Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

³Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Inštitút prevencie a intervencie, Bratislava

✉ doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie 6. 11. 2022

Prijaté po recenzii 14. 11. 2022

Abstrakt

Obezita/diabezita je celosvetovo je považovaná za globálnu epidémiu/pandémiu s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami, preto si vyžaduje komplexný preventívny, diagnostický, terapeutický a najmä dlhodobý kontrolovaný postup zameraný na konkrétneho jedinca, ale súčasne si vyžaduje aj celospoločenský preventívny prístup. Veľmi malé percento pacientov s obezitou/diabezitou dostáva reálnu pomoc pri manažmente obezity a ešte dôležitejšom manažmente udržania už zredukovanej hmotnosti (diétne a režimové opatrenia, kognitívno-behaviorálna terapia, farmakoterapia antiobezitikami, bariatrická/metabolická chirurgia, kombinácia bariatricko/metabolickej chirurgie a farmakoterapie). Farmakoterapia antiobezitikami je dôležitou súčasťou komplexného manažmentu jedinca s obezitou. Ideálne antiobezitikum je také, ktoré účinne dosahuje redukciu hmotnosti, vedie k udržaniu zredukovanej hmotnosti, zabezpečuje dlhodobú bezpečnosť a redukciu chronických ochorení súvisiacich s obezitou. Dôležitou súčasťou manažmentu jedincov žijúcich s obezitou sa okrem v súčasnosti na Slovensku dostupných antiobezitik (orlistat, naltrexón SR/bupropión SR) stávajú agonisty receptorov GLP1 (glukagónu podobného peptidu-1) – momentálne liraglutid 3,0 mg. Liečba musí byť včasná, razantná a dlhodobá. Nová nádej na ešte lepšie zvládnutie obezity svitá s príchodom ďalších nových molekúl do klinickej praxe (semaglutid, perorálny semaglutid, ale aj kombinácia agonistov receptorov GLP1 s amylinom, prípadne kombinácia 2 inkretínov (twinkretíny).

Kľúčové slová: agonisty receptorov GLP1 – amylin – farmakoterapia obezity/diabezity – liraglutid 3,0 mg – naltrexon SR/bupropion SR – orlistat – semaglutid – tirzepatid – twinkretíny

Abstract

Obesity/diabetes is considered worldwide as a global epidemic/pandemic with extensive health and socio-economic consequences, therefore it requires a comprehensive preventive, diagnostic, therapeutic and especially long-term controlled procedure focused on a specific individual, but also requires a societal preventive approach. A very small percentage of patients with obesity/diabetes receive real assistance in the management of obesity and even more important in the management of already reduced weight (dietary and regimen measures, cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy with anti-obesity drugs, bariatric-metabolic surgery, combination of bariatric-metabolic surgery with anti-obesity drugs). Pharmacotherapy with anti-obesity drugs is an important part of the comprehensive management of an obese individual. The ideal anti-obesity drug is one that effectively achieves weight reduction, maintains reduced weight, provides long-term safety and reduces chronic obesity-related diseases. In addition to currently available antiobesity drugs (orlistat, naltrexone SR / bupropion SR), GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists – currently liraglutide 3.0 mg – are becoming an important part of the management of individuals living with obesity. Treatment must be timely, vigorous and long-term. New hope for even better management of obesity shines with the arrival of other new molecules in clinical practice (semaglutide, oral semaglutide, but also a combination of GLP-1 receptor agonists with amylin, or a combination of two incretins (twin-cretins).

Key words: amylin – GLP-1 receptor agonists – liraglutide 3.0 mg – naltrexon SR/bupropion SR – orlistat – pharmacotherapy of obesity/diabetes – semaglutide – tirzepatide – twin-cretins

Úvod

Obezita je chronické, progredujúce, relapsujúce metabolické ochorenie so svojou etiológiou, príznakmi a symptómami, vedie ku štrukturálnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, degeneratívne). Musíme ju chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších závažných s obezitou asociovaných ochorení, ako sú napr. diabetes mellitus 2. typu (DM2T), diabezita (90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou/obezitou), aterogénna dyslipidémia (aDLP), artériová hypertenzia (AHT), syndróm spánkového apnoe (OSA – Obstructive Sleep Apnoea), metabolicky asociovaná tuková choroba pečene (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease) atď. Významne ovplyvňuje morbiditu a mortalitu na metabolické a kardiovaskulárne (KV), onkologické a neurodegeneratívne ochorenia, ako aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca. Celosvetovo je považovaná za globálnu epidémiu až pandémie s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami.

„Globezita“ (obezita/diabezita) si preto vyžaduje komplexný preventívny, diagnostický, terapeutický a najmä dlhodobo kontrolovaný liečebný postup zameraný na konkrétneho jedinca, ale súčasne si vyžaduje aj celospoločenský preventívny prístup [1].

Nárast obezity/diabezity vo svete a na Slovensku

V roku 2016 sme zaznamenali vo svete 650 miliónov dospelých osôb s obezitou. Počet obéznych jedincov sa celosvetovo do roku 2021 zvýšil až na 800 miliónov [2]. Vzťah medzi obezitou a rozvojom DM2T je dlhodobo známy. 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou a obezita (viscerálna obezita) je priamo úmerne združená s rizikom rozvoja DM2T. Paralelný výskyt obezity s DM2T a úzke patofyziologické prepojenie týchto dvoch závažných chronických ochorení viedol k vytvoreniu ich spoločného označenia „diabezita“ [3,4].

Na Slovensku sa prevalencia nadhmotnosti a obezity v dospeljej populácii drží na 60 %, prevalencia obezity je 25 % [5]. Na DM2T sa v roku 2020 liečilo 320 688 osôb. Aj napriek medziročnému poklesu dispenzarizovaných pacientov s DM2T v roku 2020 (pokles počtu mohol súvisieť s opatreniami proti šíreniu infekcie COVID-19) je dlhodobý trend stúpajúci. Oproti roku 2009 miera prevalence DM2T vzrástla o 5,1 % na 100 000 obyvateľov [6].

Manažment obezity/diabezity

Prvou líniou v komplexnej liečbe obezity je kombinácia nízkokalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a kognitívno-behaviorálnej terapie (KBT). Modifikácia životného štýlu býva zriedkavo dlhodobo (celoživotne) úspešná. Udržanie zredukovanej hmotnosti je náročné v dôsledku metabolickej adaptácie (fyziologický proces charakterizovaný zmenami v hladinách regulujúcich hormónov chuti do jedla a poklesom energetického výdaja).

U osôb, ktoré majú ťažkosti s dosahovaním a najmä udržaním poklesu hmotnosti pri modifikácii životného štýlu si úspešný manažment obezity vyžaduje prídanie účinnej farmakologickej intervencie s cieľom udržať negatívnu energetickú bilanciu. Ideálna je farmakoterapia antiobezitikom, ktoré účinne dosahuje redukciiu hmotnosti, vedie k udržaniu zredukovanej hmotnosti, zabezpečuje dlhodobú bezpečnosť a redukciiu chronických ochorení súvisiacich s obezitou.

Farmakoterapia antiobezitikami je indikovaná u pacientov s BMI ≥ 27 a < 30 kg/m² s komorbiditami (DM2T, AHT, aDLP, OSA), alebo u pacientov, u ktorých napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení počas 6-mesačného obdobia zlyhal nefarmakologický manažment (nedosiahli pokles hmotnosti o 5–10 %).

Farmakoterapia antiobezitikami je určená pre pacientov s BMI ≥ 30 kg/m² aj bez prítomnosti komorbidít. Vzhľadom na nárast obezity nie je prekvapivé, že sa stáva dôležitou súčasťou dlhodobého personalizovaného manažmentu pacientov s obezitou. Obezita je chronické ochorenie a nemôže sa líšiť od liečby iných chronických ochorení ako napríklad DM2T alebo artériovej hypertenzie, pri ktorých liečba funguje, len keď ju pacienti užívajú dlhodobo.

Ďalším krokom v algoritme liečby obezity je bariatrická/metabolická chirurgia, prípadne kombinácia bariatricko/metabolickej chirurgie s farmakoterapiou antiobezitikami pri pokračujúcej zmene životného štýlu.

V USA je v súčasnosti na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA (Food and Drug Administration) 5 liekov: orlistat (1997), fentermín/topiramát ER (2012), naltrexón SR/bupropión SR (2014), liraglutid 3,0 mg (2014) a semaglutid 2,4 mg (2021). Začiatkom júna 2022 bol v USA schválený duálny agonista GLP1/GIP (glukagónu podobný peptid 1/gastrický inhibičný polypeptid) receptora tirzepatid na liečbu diabetikov 2. typu. Je iba otázkou krátkeho času, kedy bude schválený aj na liečbu ďalšieho chronického preventabilného ochorenia – obezity, pretože údaje z klinických štúdií sú veľmi sľubné.

V Európskej únii (EÚ) máme momentálne schválené na chronickú liečbu obezity tri lieky: orlistat (1997), kombináciu naltrexón SR/bupropión SR (2015) a liraglutid 3,0 mg (2015). Liraglutid 3,0 mg (GLP1-RA – agonista receptorov pre glukagónu podobný peptid 1) dostupný v okolitých európskych krajinách pribudol od polovice mája 2022 na chronický manažment obezity aj na Slovensku. V novembri 2021 získal semaglutid 2,4 mg pozitívne stanovisko Európskej liekovej agentúry (EMA). Je predpoklad, že v EÚ ho budeme mať v klinickej praxi k dispozícii v roku 2024.

Všetky uvedené antiobezitika mali a majú v rámci svojho rozsiahleho klinického programu realizované štúdie u obéznych diabetikov aj nediabetikov [1,5].

NILEMDO®
(kyselina bempedoová)

NUSTENDI®
(kyselina bempedoová a ezetimib)

Nová nestatínová liečba^{1,2}



**S KYSELINOU BEMPEDOOVOU MAJTE CHOLESTEROL
POD KONTROLOU, PRIDAJTE RAZ DENNE
NILEMDO® ALEBO NUSTENDI®^{1,2}**

SKRÁTENÉ INFORMÁCIE O LIEKOC

Názov lieku: Nustendi 180 mg/10 mg filmom obalené tablety

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, inhibitory HMG-CoA redukúzy v kombinácii s inými hypolipidemikami **ATC kód:** C10BA10 **Zloženie:** 180 mg kyseliny bempedoovej a 10 mg ezetimibu v každej filmom obalenej tablete. **Terapeutické indikácie:** liečba dospělých s primárnou hypercholesterolemiou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvntná liečba k diéte: - v kombinácii so statínom alebo v kombinácii so statínom a s ďalšími terapiami na zníženie hladiny lipidov u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hodnoty LDL cholesterolu s maximálnou tolerovanou dávkou statínu spolu s ezetimibom - v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšími terapiami na zníženie hladiny lipidov u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované, a ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C len pomocou ezetimibu, - u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou kyseliny bempedoovej a ezetimibu vo forme samostatných tabliet so statínom alebo bez neho. **Dávkovanie a spôsob podávania:** jedna 180 mg/10 mg tableta jedenkrát denne. Pri súbežnom podávaní so simvastatínom, sa dávka simvastatínu má obmedziť na 20 mg denne (alebo 40 mg u pacientov so závažnou hypercholesterolemiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií). Užíva sa perorálne, s jedlom alebo bez jedla, tableta sa má prehltnúť celá. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, gravidita, dojčenie, súbežné použitie so simvastatínom > 40 mg denne. Nustendi podávaný súbežne so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo s nevyšetrenou pretrvávajúcou zvýšenou hladinou aminotransféráz v sére. Ak sa Nustendi podáva súbežne so statínom, prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku príslušného statínu. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** kyselina bempedoová zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov. U pacientov užívajúcich Nustendi ako prídavnú liečbu k statínu je potrebné sledovať nežiaduce reakcie súvisiace s používaním vysokých dávok statínov. Kyselina bempedoová môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére a môže spôsobiť alebo zhoršiť hyperurikémiu a vyvolať dnu. V klinických skúšanoch sa pri používaní kyseliny bempedoovej zaznamenalo zvýšenie hladiny pečefových enzýmov. Na začiatku liečby sa majú vykonať testy funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha) sa použitie Nustendi neodporúča. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sú skúsenosti s kyselinou bempedoovou obmedzené, a u pacientov na dialýze s ESRD sa jej podávanie neskúmalo, pri podávaní u týchto pacientov sa môže vyžadovať ďalšie monitorovanie nežiaducich reakcií. Pri súbežnom užívaní s cyklosporínom sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu. Pri súbežnom užívaní s kumarínovými antiagagulantami alebo fluididnom sa má náležite sledovať INR. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Obsahuje laktózu. **Liekové a iné interakcie:** fenofibrát môže zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče, čo vedie k cholelitiáze. Litogénne riziko súvisiace s terapeutickým používaním lieku Nustendi sa nemá vylúčiť. Súbežné podávanie kyseliny bempedoovej s liekmi, ktoré sú substrátmi pre DATP1B1 alebo DATP1B3 [t. j. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, vozilaprevir a statíny, ako sú atorvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín, rosuvastatín a simvastatín], môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov. Zvyšuje AUC a C_{max} ezetimibu, tieto zvyšenia neovplyvňujú odporúčania týkajúce sa dávkovania. **Gravidita a laktácia:** Nustendi je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hyperurikémia (4,7 %) a záпча (4,7 %). **Veľkosť balenia:** 28 filmom obalených tabliet **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Daichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Mníchov, Nemecko. **Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpisaním lieku sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý obdržíte na adrese: Zentiva, a.s., Aupark Tower, Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421(2) 3918 3010, e-mail: recepacia.slovakia@zentiva.com, www.zentiva.com. Dátum poslednej revízie textu SmPC: 4/2022.**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. úplného Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Názov lieku: Nilemndo 180 mg filmom obalené tablety

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, iné látky modifikujúce lipidy. **ATC kód:** C10AX15. **Zloženie:** 180 mg kyseliny bempedoovej v každej filmom obalenej tablete. **Terapeutické indikácie:** liečba dospělých s primárnou hypercholesterolemiou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvntná liečba k diéte: - v kombinácii so statínom alebo v kombinácii so statínom a s ďalšími terapiami na zníženie hladiny lipidov u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hodnoty LDL cholesterolu s maximálnou tolerovanou dávkou statínu alebo - v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšími terapiami na zníženie hladiny lipidov u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované. **Dávkovanie a spôsob podávania:** jedna 180 mg tableta jedenkrát denne. Pri súbežnom podávaní so simvastatínom, sa dávka simvastatínu má obmedziť na 20 mg denne (alebo 40 mg u pacientov so závažnou hypercholesterolemiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií). Užíva sa perorálne, s jedlom alebo bez jedla, tableta sa má prehltnúť celá. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, gravidita, dojčenie, súbežné použitie so simvastatínom > 40 mg denne. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** kyselina bempedoová zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov. U pacientov užívajúcich Nilemndo ako prídavnú liečbu k statínu je potrebné sledovať nežiaduce reakcie súvisiace s používaním vysokých dávok statínov. Může zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére a môže spôsobiť alebo zhoršiť hyperurikémiu a vyvolať dnu. V klinických skúšanoch sa pri používaní kyseliny bempedoovej zaznamenalo zvýšenie hladiny pečefových enzýmov. Na začiatku liečby sa majú vykonať testy funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné zaviesť pravidelné testy funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sú skúsenosti s kyselinou bempedoovou obmedzené, a u pacientov na dialýze s ESRD sa jej podávanie neskúmalo, pri podávaní u týchto pacientov sa môže vyžadovať ďalšie monitorovanie nežiaducich reakcií. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Obsahuje laktózu. **Liekové a iné interakcie:** súbežné podávanie kyseliny bempedoovej s liekmi, ktoré sú substrátmi pre DATP1B1 alebo DATP1B3 [t. j. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, vozilaprevir a statíny, ako sú atorvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín, rosuvastatín a simvastatín], môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov. Zvyšuje AUC a C_{max} ezetimibu, tieto zvyšenia neovplyvňujú odporúčania týkajúce sa dávkovania. **Gravidita a laktácia:** Nilemndo je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri užívaní kyseliny bempedoovej počas pivných skúšaní boli hyperurikémia (3,8 %), bolesť končatín (3,1 %) a anémia (2,5 %). **Veľkosť balenia:** 28 filmom obalených tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Daichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Mníchov, Nemecko. **Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Pred predpisaním lieku sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý obdržíte na adrese: Zentiva, a.s., Aupark Tower, Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421(2) 3918 3010, e-mail: recepacia.slovakia@zentiva.com, www.zentiva.com. Dátum poslednej revízie textu SmPC: 4/2022.**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. úplného Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Určené pre odbornú verejnosť. Literatúra: 1. SPC lieku Nilemndo 180 mg filmom obalené tablety, dátum revízie textu: 04/2022. 2. SPC lieku Nustendi 180 mg/10 mg filmom obalené tablety, dátum revízie textu: 04/2022.

Agonisty receptorov GLP1

Natívny GLP1

Natívny GLP1 je polypeptid zložený z 31 aminokyselín, (inkretínový) hormón s početnými priaznivými účinkami na metabolizmus glukózy a reguláciu apetítu. GLP1 má krátky plazmatický polčas (približne 1,5–2 minúty) v dôsledku rýchlej degradácie enzýmom dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4).

Účinok GLP1 spočíva v ochrane masy B-buniek pankreasu (prevaha regenerácie nad apoptózou), vo zvýšenej odpovedi B-buniek na stimuláciu glukózou, zvýšenej sekrécii inzulínu z B-buniek po priamej stimulácii GLP1-RA, v potlačení sekrécie glukagónu, v inhibícii vyprázdňovania žalúdka, ako aj redukcii apetítu. GLP1 je fyziologický regulátor chuti do jedla a príjmu potravy, účinkuje v oblastiach mozgu, ktoré sa podieľajú na regulácii chuti do jedla. GLP1 okrem efektívneho zníženia glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) znižuje hmotnosť (zníženie množstva viscerálneho tuku), zlepšuje lipidový profil (zníženie hladiny triacylglycerolov – TAG), zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C), znižuje krvný tlak.

Z hľadiska pacienta s obezitou je dôležitý fakt, že GLP1 je fyziologický aktivátor GLP1 receptorových agonistov (GLP-RA), ktoré sú exprimované v širokej škále tkanív vrátane pankreasu, pľúc, srdca, obličiek, žalúdka, čriev a mozgu. Vedie k zosilneniu kľúčových signálov pocitu sýtosti a oslabeniu signálov pocitu hladu. Mnohé z účinkov GLP1 sú sprostredkované aspoň čiastočne aktiváciou centrálnych GLP1-RA, avšak zdroj (zdroje) endogénneho GLP1, ktorý aktivuje tieto receptory, zostáva nejasný. Tento problém komplikuje skutočnosť, že GLP1 je produkovaný periférne v entero-endokrinných L-bunkách ilea a hrubého čreva, z ktorých sa uvoľňuje do obehu. V centrálnom nervovom systéme (CNS) sú najvyššie hladiny v hypotalame, hlavnom projekčnom celi neurónov preproglukagónu (PPG). PPG neuróny v nucleus tractus solitarius (NTS) v oblasti dolného mozgového kmeňa sú hlavným zdrojom endogénneho centrálného GLP1. PPG-neuróny sú v najlepšej pozícii na plnenie tejto úlohy, pretože inervujú všetky oblasti identifikované ako oblasti sprostredkujúce účinky GLP1 v CNS a sú citlivé na signály z periférie vrátane distenzie žalúdka, leptínu a cholecystokinínu (CCK). Po väzbe GLP1 na GLP1-RA v hypotalamických oblastiach pôsobením na neuróny v nucleus arcuatus dochádza indukciu pocitu sýtosti (produkcia anorexigénnych a orexigénnych neuropeptidov). Anorexigénne účinky má aj oxytocín uvoľňovaný z nucleus paraventricularis, aktivácia GLP1-RA v mezolimbickej oblasti, vo ventrálnej tegmentálnej oblasti a v nucleus accumbens (centrum odmeňovania). Prostredníctvom aktivácie GLP1-RA dochádza aj ku zvýšeniu výdaja energie, ako aj k stimulácii adaptívnej termogenézy v hedom tukovom tkanive a hneďnutiu bieleho tukového tkaniva [7].

Liraglutid 3,0 mg v manažmente obezity

Liraglutid je analóg GLP1 s 97 % homológiou s natívnym ľudským GLP1. Modifikácie zahŕňajúce pripojenie bočného reťazca mastných kyselín C16, prepojeného cez glutamoylový spacer v pozícii 26 a nahradenie lyzínu arginínom v pozícii 34, umožňujú liraglutidu viazať sa na albumín, zvyšujú odolnosť voči jeho degradácii DPP4, znižujú obličkový klírens, čím predlžujú jeho polčas na 13 hodín, čo umožňuje dávkovanie 1-krát denne.

Liraglutid funguje na fyziologickom princípe telu vlastného inkretínového hormónu GLP1, znižuje telesnú hmotnosť u ľudí predovšetkým prostredníctvom úbytku tukového tkaniva spolu s relatívnym úbytkom telesného tuku, ktorý je vyšší ako úbytok podkožného tuku. Liraglutid reguluje chuť do jedla zvyšovaním pocitu sýtosti a nasýtenia a súčasným zmierňovaním pocitu hladu a chuti konzumovať ďalšiu potravu, čo v konečnom dôsledku vedie k zníženému príjmu potravy. Liraglutid nezvyšuje energetický výdaj v porovnaní s placebom.

V roku 2010 bol najprv schválený na liečbu pacientov s DM2T v dávke do 1,8 mg podávaný subkutánne denne, neskôr v roku 2014 FDA a v roku 2015 EMA v dávke 3,0 mg podávaný subkutánne denne na chronický manažment obezity.

Účinnosť a bezpečnosť liraglutidu 3,0 mg boli sledované v rozsiahlom klinickom programe SCALE (Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence). Do uvedeného klinického skúšania bolo zaradených približne 6 000 pacientov, výsledky všetkých štúdií boli postupne publikované v renomovaných časopisoch [8–15].

Najdôležitejšie výsledky máme zo štúdie SCALE Obesity and pre-diabetes a z jej 3-ročnej extenzie. V rámci klinického skúšania sa po 56-týždňoch liečby dosiahol 9,2 % priemerný pokles telesnej hmotnosti. Kategorický úbytok hmotnosti $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ a $\geq 15\%$ dosiahol 63,2 %, 33,1 % a 14,4 % pacientov. Pacienti si udržali pokles telesnej hmotnosti v priebehu 3 rokov liečby. Z ďalších kardiometabolických prínosov boli zistené priemerná redukcia obvodu pásu o 8,2 cm a zníženie krvného tlaku. V priebehu 3 rokov došlo k redukcii rizika rozvoja DM2T o 80 % [8,9].

V celom klinickom skúšaní programu SCALE bola liečba liraglutidom 3,0 mg sprevádzaná inštrukciami zameranými na trvalú zmenu životného štýlu (minimálne 150 minút telesnej aktivity za týždeň, dietetické usmernenia zamerané na kalorický deficit o 500 kcal/deň).

V ďalšom klinickom skúšaní SCALE IBT bola liečba liraglutidom 3,0 mg sprevádzaná intenzívnou behaviorálnou liečbou (IBT) pozostávajúcou z celkovo 23 sedení každé 2 týždne, 250 minút telesného cvičenia týždenne a nízko kalorickej diéty (1 200–1 800 kcal/deň). Táto náročná intervencia však nepriniesla väčší prínos pre pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg a priemerný pokles telesnej hmotnosti u pacientov liečených liraglutidom 3,0 mg s IBT o 9,1 % bol porovnateľný s časovo menej náročným prístupom v SCALE Obesity and pre-diabetes. Tento menej náročný prístup sa zdá vhodnejší pre primárnu starostlivosť [10].

V SCALE Maintenance bola liečba liraglutidom 3,0 mg iniciovaná ako udržiavacia liečba po predchádzajúcom aspoň 5 % poklese telesnej hmotnosti navodenom nízkokalorickou diétou. Liraglutid 3,0 mg preukázal nielen dlhodobé udržanie tohto poklesu telesnej hmotnosti u 81,4 % pacientov, ale aj ďalší pokles telesnej hmotnosti o 6,2 % [11].

V SCALE Sleep Apnoea u pacientov s obezitou a stredne závažným alebo závažným OSA dosiahol liraglutid 3,0 mg po 32 týždňoch zníženie indexu apnoe/hypopnoe (AHI) o 12,2 udalostí/h [12].

V ďalších klinických skúšaní fázy IIIb SCALE Diabetes a SCALE Insulin preukázal liraglutid 3,0 mg účinnosť u pacientov s obezitou a súbežným DM2T, ako aj u pacientov s obezitou a súbežnou liečbou DM2T bazálnym inzulínom [13].

Veľmi dôležité sú aj sledovania z reálnej klinickej praxe, ktoré v prípade liraglutidu 3,0 mg potvrdili účinnosť z klinického programu SCALE. Pri liečbe minimálne 6 mesiacov dosiahlo úbytok hmotnosti $\geq 5\%$ až 64,1 % pacientov a $> 10\%$ až 34,5 % pacientov. V reálnej praxi bola však perzistencia na liečbe nízka, liečba liraglutidom 3,0 mg presahovala dĺžku 6 mesiacov len u 53,7 % pacientov [14,15].

Bezpečnosť liraglutidu 3,0 mg

Pre liraglutid 3,0 mg boli nežiaduce účinky v programe SCALE veľmi podobné tým, ktoré sa vyskytli v klinických štúdiách s liraglutidom (maximálna dávka liraglutidu 1,8 mg) u pacientov s DM2T. Pacienti na 3,0 mg liraglutidu nemali vyšší počet nežiaducich gastrointestinálnych udalostí v porovnaní s pacientami užívajúcimi nižšie dávky liraglutidu. Najčastejšie sa vyskytovali gastrointestinálne ťažkosti – nauzea, vracanie, zápcha a hnačka. Väčšina epizód gastrointestinálnych ťažkostí mala mierny až stredne závažný prechodný charakter a väčšina z nich nevedla k ukončeniu liečby. Reakcie sa zvyčajne objavovali počas prvých týždňov liečby a pominuli v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov pokračujúcej liečby. V klinickej praxi sa na elimináciu gastrointestinálnych ťažkostí ujala pomalá a postupná eskalácia dávky v priebehu 5 týždňov. Začíname dávkou 0,6 mg počas prvého týždňa, následne po týždňoch zvyšujeme dávku na 1,2 mg, 1,8 mg a 2,4 mg, až kým nedosiahneme dávku 3,0 mg. Pokiaľ pacient netoleruje zvýšenie dávky, eskaláciu môžeme odložiť o 7 dní [1,16].

O bezpečnosti liečby liraglutidom 3,0 mg svedčí aj jeho schválenie FDA a EMA na chronickú liečbu obezity u dospelých pacientov vo veku od 12 rokov na základe výsledkov štúdie SCALE-TEENS [17].

Kardiovaskulárny prínos liraglutidu

Kardiovaskulárny prínos liraglutidu bol hodnotený v štúdiu LEADER (The Liraglutid Effects and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). Zahŕňala 9 340 pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T. Veľká väčšina z nich mala už potvrdené kardiovaskulárne ochorenie (KVO). Pacienti boli randomizovaní na liečbu

liraglutidom v dennej dávke do 1,8 mg (4 668) alebo placebo (4 672), obidva ako doplnok k štandardnej liečbe. Liraglutid signifikantne znížil výskyt významných nežiaducich KV-príhod (primárny cieľ príhody, MACE) vs placebo so znížením rizika o 13 % (HR 0,87; $p = 0,005$). Predpokladaným mechanizmom KV-benefitov je zmena progresie aterosklerotického vaskulárneho ochorenia.

Výsledky štúdie LEADER pre liraglutid sú plne aplikovateľné aj pre populáciu pacientov s indikáciou kontroly telesnej hmotnosti vzhľadom na prekryvanie vstupných charakteristík oboch populácií a podobný bezpečnostný profil v oboch programoch liraglutidu u pacientov s DM2T a pacientov s obezitou [18].

Semaglutid v manažmente diabetesu/obezity

Ďalším z GLP1-RA je semaglutid. Má 94 % štruktúrálne homológiu s ľudským GLP1 a vyznačuje sa 3 kritickými modifikáciami: substitúcia aminokyseliny v polohe 8 (chráni semaglutid pred degradáciou DPP4); acylácia lyzínu peptidovej kostry a C18 masťná di-kyselina v polohe 26 poskytuje silnú, špecifickú väzbu na albumín a ďalšia substitúcia aminokyselín v polohe 34 zabraňuje väzbe C18 masťných di-kyselín na nesprávnom mieste. Tieto modifikácie viedli k 3-násobnému zvýšeniu afinity semaglutidu v porovnaní s liraglutidom a predĺžili jeho biologický polčas na 165 hodín (približne jeden týždeň), čo dovoľuje jeho injekčnú aplikáciu raz do týždňa. V porovnaní s prvou generáciou GLP1-RA, ktoré sa podávajú raz/dvakrát denne dochádza, k výraznému zlepšeniu kompliance a kvality života pacienta. Semaglutid zlepšuje metabolizmus glukózy (v závislosti od dávky dochádza k redukcii glykovaného hemoglobínu – HbA_{1c}), lipidový profil, znižuje krvný tlak, má protizápalové a antiaterosklerotické účinky (na modeloch myši) a je spojený s KV-prínosom u DM2T. Čo sa týka vplyvu na hmotnosť, semaglutid priamo aktivuje oblasti hypotalamu a mozgového kmeňa, o ktorých je známe, že sú zapojené do regulácie chuti do jedla a odmeňovania. Mechanizmus účinku semaglutidu pri redukcii hmotnosti je charakterizovaný znížením apetítu nalačno aj postprandiálne, znížením pocitu hladu a zvýšením pocitu sýtosti, lepšou kontrolou stravovania, znížením príjmu energie a redukcii telesnej hmotnosti najmä vďaka úbytku tukovej hmoty [19].

FDA (2017) a EMA (2018) schválili semaglutid v maximálnej dávke 1,0 mg/týždenne podávaný subkutánne na liečbu diabetikov 2. typu (klinický program štúdií SUSTAIN), na základe štúdie SUSTAIN FORTE by sme čoskoro mali mať k dispozícii na liečbu diabetikov 2. typu aj subkutánne podávaný semaglutid v dávke 2,0 mg/týždenne s.c. [20].

V roku 2021 FDA schválila 2,4 mg/týždenne na chronickú liečbu obezity a v novembri 2021 získal semaglutid 2,4 mg aj pozitívne stanovisko EMA.

So semaglutidom 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 [21].

STEP 4 bola prvou dokončenou klinickou štúdiou v rámci klinického skúšania STEP. Ide o randomizovanú, dvojito zaslepenú, multicentrickú, placebom kontrolovanú 68-týždňovú štúdiu, ktorá skúmala účinok subkutánne podávaného semaglutidu v dávke 2,4 mg raz týždenne na telesnú hmotnosť u 902 osôb s nadhmotnosťou/obezitou s komorbiditami. Po 20-týždňovom úvodnom období na semaglutide 2,4 mg podávanom raz týždenne došlo u 803 osôb k poklesu priemernej telesnej hmotnosti zo 107,2 kg na 96,1 kg. Následne prebehla randomizácia na pokračovanie liečby buď subkutánne týždenne semaglutidom 2,4 mg alebo placebom po dobu 48 týždňov. V štúdiu v všetkých randomizovaných osôb pokračovanie liečby subkutánnym semaglutidom v dávke 2,4 mg počas 48 týždňov (po úvodnom období) viedlo k ďalšiemu priemernému úbytku hmotnosti o 7,9 % oproti priemernej východiskovej telesnej hmotnosti pri randomizácii, zatiaľ čo u osôb užívajúcich placebo došlo k nárastu hmotnosti o 6,9 %. Rozdiel v liečbe bol štatisticky významný. Jedinci, ktorí zostali na subkutánne podávanom semaglutide 2,4 mg počas 68 týždňov, dosiahli úbytok hmotnosti 18,2 %. V štúdiu sa ukázalo, že subkutánnym (s.c.) semaglutid v dávke 2,4 mg má bezpečný a dobre tolerovaný profil. Najbežnejšími nežiadúcimi udalosťami boli gastrointestinálne ťažkosti [22].

Výsledky z klinických štúdií STEP 2 a 3 taktiež potvrdzujú signifikantný pokles hmotnosti u obeznych diabetikov 2. typu liečených semaglutidom 2,4 mg s.c. raz týždenne (STEP 2) [23], ako aj u obeznych jedincov na kombinácii semaglutidu s intenzívnou behaviorálnou terapiou (STEP 3) [24].

Ostatnou v poradí bola ukončená štúdia STEP 1, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť semaglutidu 2,4 mg s.c. na telesnú hmotnosť počas 68 týždňov v porovnaní s placebom u 1 961 dospelých s nadhmotnosťou/obezitou s komorbiditami, a to v spojení s intervenciou životného štýlu. Jedinci na liečbe 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 placeba. 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 [25].

Podľa požiadaviek FDA by sme mali mať v roku 2023 výsledky kardiovaskulárnej štúdie SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity). Do štúdie by malo byť randomizovaných 17 500 účastníkov a bude porovnávať podávanie semaglutidu vs placebo počas 31–59 mesiacov u nediabetikov s predchádzajúcim KVO [26].

Perorálny semaglutid v manažmente obezity/diabetesu

FDA v septembri 2019 schválila pre diabetikov 2. typu perorálnu formu semaglutidu. Jeho účinnosť a bezpečnosť bola sledovaná v klinickom programe PIONEER 1–5 a 8, pričom demonštrovala podobnú účinnosť ako v sú-

časnosti dostupné GLP1-RA, pokiaľ ide o znižovanie glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) a úbytok hmotnosti [27,28]. V rámci virtuálneho EASD (the **European Association for the Study of Diabetes**) kongresu 2020 boli publikované výsledky post hoc analýzy štúdií PIONEER 1–5 a 8, ktoré demonštrovali, že viac ako 40 % pacientov užívajúcich 14 mg perorálneho semaglutidu dosiahlo zložený cieľ ($HbA_{1c} \geq 1,0\%$ a redukciiu hmotnosti $\geq 5,0\%$) v porovnaní s placebom [29].

Štúdia PIONEER 6 [30,31] s perorálnym semaglutidom naznačuje pozitívne účinky na KV-mortalitu, úplné potvrdenie však dostaneme po ukončení KV-štúdie SOUL (A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes).

Pre multifaktoriálny efekt semaglutidu sa táto molekula neskúma len v oblasti DM2T (diabetesu) a obezity, ale aj v iných oblastiach, ako sú chronické zlyhanie obličiek (FLOW), nealkoholová steatohepatitída (Sema-NAH) a Alzheimerova choroba (EVOKE).

Budúcnosť personalizovaného manažmentu obezity

Pri pohľade na výsledky klinických skúšaní je zrejmé, že personalizovaná liečba pacientov s obezitou bude v klinickej praxi smerovať k zavedeniu jednak semaglutidu (či už v injekčnej alebo perorálnej forme).

Ďalšiu nádej v obezitológii vzbudzuje amylin – neuroendokrinný peptid pochádzajúci z B-buniek pankreasu, ovplyvňujúci pocit sýtosti. Modifikovaný amylin vo forme cagrilintidu má dlhší polčas. Zatiaľ máme k dispozícii výsledky 2. fázy klinického skúšania, v ktorej cagrilintid v dávke 4,5 mg viedol k vyššej redukcii hmotnosti ako liraglutid 3,0 mg. Keďže amylin účinkuje v inej časti mozgu ako GLP1, v prípade kombinácie s GLP1-RA očakávame vyšší pokles hmotnosti, čo sa aj potvrdilo v 1. fáze klinického skúšania kombinácie cagrilintidu a semaglutidu 2,4 mg (Cagrisema).

Ďalšou možnosťou je kombinácia 2 inkretínových hormónov – twinkretínov (GLP1 a GIP), ktorú nájdeme v tirzepatide. V máji 2022 bol tirzepatid schválený FDA na liečbu diabetikov 2. typu na základe výsledkov klinického programu SURPASS. V júni 2022 na kongrese Americkej diabetologickej spoločnosti boli prvýkrát prezentované bezprecedentné výsledky 3. fázy klinického skúšania SURMOUNT-1. Začiatkom októbra 2022 FDA udelil tirzepatidu štatút rýchleho postupu (zrýchlené preskúmanie) v indikácii manažmentu nadhmotnosti/obezity.

V štúdiu SURMOUNT-1 (obézni nediabetici) liečba duálnym agonistom tirzepatidom podávaným s.c. raz týždenne viedla k zníženiu hmotnosti až o 23 %, viac ako 60 % pacientov dosiahlo cieľ úbytku hmotnosti o 20 %. Redukcia hmotnosti s tirzepatidom bola uniformná pri rôznom BMI, v rôznom veku a tak isto aj pri rôznom počte komorbidít súvisiacich s obezitou. Pokiaľ ide o výskyt nežiaducich udalostí, podľa dostupnej literatúry sa zdá, že neexistujú žiadne významné rozdiely medzi duálnymi a mono-agonistami [32]. Ukončenie štúdie SURMOUNT-2

(tirzepatid v liečbe diabetikov 2. typu) očakávame v apríli 2023. Prvé údaje naznačujú, že tirzepatid môže viesť k významnejšej redukcii KV-rizika ako momentálne najsilnejší GLP1-RA semaglutid (SURPASS-CVOT: 12 500 pacientov, head-to-head porovnanie s dulaglutidom 1,5 mg). Prebieha aj klinické skúšanie v oblasti nealkoholovej steatohepatitídy (Synergy-NASH).

Do úvahy prichádzajú aj kombinácie multifunkčných peptidov, okrem duálnych aj trojnásobné (možno aj štvornásobné) agonisty, ktoré reprezentujú viac ako jednu farmakologickú aktivitu. Možnosti kombinácie ďalších peptidov s GLP1 zahŕňajú glukagón (GCG), glukózodependentný inzulínotropný peptid (GIP), cholecystokinín B (CCKB) a peptid podobný glukagónu 2 (GLP2). Výskum je najďalej pri duálnych agonistoch GLP1/GIP a GLP1/GCG.

Záver

Celosvetovo je veľmi malá pravdepodobnosť, že by prevalencia obezity klesala, skôr naopak, veľmi rýchlo narastá počet pacientov s obezitou, ako aj vysokorizikových pacientov s 3. stupňom obezity (BMI \geq 40 kg/m²). V súčasnej klinickej praxi je obezita nedostatočne liečená, nie je považovaná za chronickú chorobu, čím sa upiera pacientom právo na reálnu pomoc. Prítomnosť obezity generuje množstvo ďalších závažných chronických ochorení: kardiometabolické, kardiovaskulárne (DM2T, AHT, MAFLD, aDLP, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, poruchy srdcového rytmu), nádorové a neurodegeneratívne (Alzheimerova a Parkinsonova choroba) a iné. Veľmi malé percento pacientov s obezitou dostáva reálnu pomoc pri manažmente obezity a ešte dôležitejšom manažmente udržania už zredukovanej hmotnosti (diétna a režimová opatrenia, kognitívno-behaviorálna terapia, farmakoterapia antiobezitíkami nezvyšujúcimi hmotnosť, antiobezitíkami, bariatrická/metabolická chirurgia, prípadne kombinácia bariatrickej/metabolickej chirurgie s antiobezitíkami).

Obezita/diabetes je komplexné, chronické ochorenie s náročnou a nákladnou liečbou komorbidít, čím dlhšie pacient trpí týmito ochoreniami, tým je ťažšie ho liečiť. Liečba musí byť včasná, razantná a dlhodobá. Farmakoterapia antiobezitíkami je dôležitou súčasťou komplexného manažmentu obézneho jedinca/obézneho diabetika. Nová nádej na lepšie zvládnutie obezity svitá s príchodom nových molekúl do klinickej praxe.

Literatúra

1. Fábryová L et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v manažmente obézneho jedinca. MZSR 2021. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>>.
2. World Obesity Federation. 2021 COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. March 2021. Dostupné z WWW: <www.worldobesity.com>.
3. Fábryová L. Epidemiológia diabetu. In: Fábryová L, Holéczy P (eds). Diabzita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčky. Facta Medica: Brno 2019: 27–40. ISBN 978–80–88056–09–6.
4. Draznin B, Aroda VR, Bakris G et al. [American Diabetes Association Professional Practice Committee]. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Stan-

dards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S113–S124. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-S008>>.

5. Fábryová L. Obezita a jej manažment: Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení 2021. Forum Diab 2021; 10(Suppl 2): 180–201.

6. Národné centrum zdravotníckych informácií. Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2020. Dostupné z WWW: <https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Diabetologia/Cinnost_diabetologickych_ambulanciiv_SR_2020_sprava_k_publikovanym_vystupom.pdf>.

7. Derek D, Mietlicki-Baase EG. Glucagon-Like Peptide 1 in the Brain: Where Is It Coming From, Where Is It Going? Diabetes 2019; 68(1): 15–17. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dbi18-0045>>.

8. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. [SCALE Obesity and Prediabetes NN8022–1839 Study Group]. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373(1): 11–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>>.

9. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K et al. [SCALE Obesity Prediabetes NN8022–1839 Study Group]. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; 389(10077): 1399–1409. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)>.

10. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. Obesity (Silver Spring) 2020; 28(3):529–536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22726>>.

11. Wadden T, Hollander P, Klein S et al. [On behalf of the NN8022–1923 Investigators]. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes 2013; 37(11): 1443–1451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.120>>.

12. Blackman A, Foster GD, Zammit G et al. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond) 2016; 40(8): 1310–1319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2016.52>>.

13. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2020; 43(5): 1085–1093. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc19-1745>>.

14. Wharton S, Liu A, Pakseresht A et al. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. Obesity (Silver Spring) 2019; 27(6): 917–924. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22462>>.

15. Wharton S, Haase CL, Kamran E et al. Weight loss and persistence with liraglutide 3.0 mg by obesity class in the real-world effectiveness study in Canada. Obes Sci Pract 2020; 6(4): 439–444. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/osp4.420>>.

16. Christensen RM, Juhl RC, Torekov SS. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Drug Safety (Springer) 2019; 42(8): 957–971. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7>>.

17. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M et al. [NN8022–4180 Trial Investigators]. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. N Engl J Med 2020; 382(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>>.

18. 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(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.

19. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M. et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab 2017; 19(9): 1242–1251. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/dom.12932>>.

20. Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(9): 563–574. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00174-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00174-1)>.
21. 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; 28 (6): 1050–1061. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22794>>.
22. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M. et al. [STEP 4 Investigators]. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325(14): 1414–1425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3224>>.
23. Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al. STEP 2 Study Group. 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)>.
24. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al. STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(14):1403–1413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1831>>.
25. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S et al. [STEP 1 Study Group]. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11): 989–1002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>>.
26. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun MH et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart Journ* 2020; 229: 61–69. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.07.008>>.
27. Mosenzon O, Miller EM, Warren ML. Oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, renal impairment, or other comorbidities, and in older patients. *Postgrad Med* 2020; 132(Suppl 2): 37–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2020.1800286>>.
28. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N et al. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(1): 10–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0185>>.
29. Mellbin L et al. Glycemic control and weight loss with GLP-1 RAs. Post hoc analysis of the PIONEER 1–5, 8 Trials. Presented at: virtual EASD 2020. Presentation 593.
30. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. [PIONEER 6 Investigators]. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>>.
31. Husain M, Bain SC, Holst AG et al. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01106-4>>.
32. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(3): 205–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>>.