

Review Article

OVERVIEW OF AVAILABLE TREATMENT AND NEW DRUG ACTION POINTS IN OBESITY PHARMACOLOGY. WILL GIP, GLUCAGON, AMYLIN REPLACE GLP-1?

Barbara Szostak^{*1}, Monika Kułaga¹, Anna Kasprzak¹, Monika Grzybek¹, Diana Mazur-Lesińska¹, Sylwia Wielgosz-Biała¹, Krzysztof Tyszkiewicz¹, Borys Łozowski², Barbara Wilczyńska³, Małgorzata Kasprzak¹

¹ Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Specialist Hospital SPZOZ in Lublin, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin.

² University Clinical Hospital No 4 in Lublin, Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin.

³ University Children's Hospital in Lublin, Profesora Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin.

* Correspondence, e-mail: barbara.szostak02@gmail.com

Received: 15.01.2025 / Accepted: 14.02.2025 / Published: 06.05.2025

ABSTRACT

Nearly 50% of the world's population struggles with excess body weight. Elevated BMI contributed to about 5 million deaths from non-communicable diseases in 2019 and is a defined negative predictor of numerous diseases, mainly on the cardiovascular side. The purpose of this article is to characterize possible new drug breakthrough points for obesity therapy and also to describe already available approaches. Pubmed and clinical trials databases were searched using obesity, GLP-1, GIP, glucagon, amylin as the key words. To date, five drugs have been registered in the European Union for the treatment of obesity. Of these, Glucagon-like peptide-1 agonists administered by subcutaneous injection are the most effective. In order to further increase the effectiveness of overweight therapy, research is underway to combine different mechanisms of action in a single preparation. Promising directions are substances that activate receptors for glucagon and amylin, which may represent new points of action in the treatment of obesity. A preparation combining agonism of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon receptors - retatrutide - showed a significant weight reduction effect of 24% over 48 weeks. However, further studies including comparative analyses are needed to reliably assess their efficacy and safety.

KEYWORDS: Obesity, GLP-1, GIP, glucagon, amylin.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Otyłość definiowana jako Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ i nadwaga BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ są jednymi z największych problemów zdrowia publicznego na świecie. Według raportu WHO z 2022 r. 2,6 miliarda osób zmagano się z nadmierną masą ciała. Nadwaga i otyłość występują porównywalnie często u obu płci (43% mężczyzn i 44% kobiet), natomiast istotne różnice stwierdzane są między regionami świata. W państwach wyspiarskich takich jak np. Samoa liczba osób otyłych wynosi 81%, zaś w Azji Południowo-Wschodniej i krajach afrykańskich 31%. Ten negatywny trend występuje również u dzieci, w 2022 r. około 37 miliona dzieci poniżej 5 roku życia miało nadwagę [1]. W Polsce otyłość także staje się poważnym i powszechnym problemem zdrowotnym. Jak szacuje Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w Polsce w 2020 r. 2,6 miliona osób miało BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, z czego otyłość 990 tysięcy. W 2019 r. 56,6 % osób powyżej 15 roku życia stanowiły osoby z nadwagą lub otyłością [2]. Tak duży

wzrost w krótkim odstępie czasu stanowi wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Według badań opublikowanych w czasopiśmie *The Lancet* w 2019 r. podwyższone BMI przyczyniło się do około 5 milionów zgonów z powodu chorób niezakaźnych (NCD) takich jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, neurologiczne i układu oddechowego [3]. Według NFZ, w 2023 r. koszty refundacji świadczeń z zakresu leczenia konsekwencji choroby otyłościowej wyniosły 3,8 mld zł [4]. Do metod walki z nadmierną masą ciała zaliczamy wsparcie psychologiczne w zmianie nawyków żywieniowych i aktywności fizycznej, leczenie farmakologiczne i chirurgiczne [5].

W styczniu 2025 r. do leczenia otyłości na terenie Unii Europejskiej było zarejestrowane 5 leków. Z grupy tej wyłączono setmelanotyd, który jest stosowany w otyłości w przebiegu rzadkich chorób genetycznych, polegających na zaburzeniu w centralnym ośrodku sytości [6]. Pierwszym lekiem wykorzystywanym w farmakoterapii otyłości był

orlistat. Substancja ta blokuje działanie lipaz w świetle przewodu pokarmowego, uniemożliwiając ich wchłanianie. W wielu badaniach potwierdzono skuteczność inhibitora w redukcji masy ciała. Liczne uciążliwe skutki uboczne, takie jak biegunki tłuszczowe spowodowały wycofanie orlistatu z rynku farmaceutycznego w wielu krajach [7]. Kolejnym dostępnym lekiem wykorzystywanym do redukcji masy ciała jest preparat złożony z naltreksonu i bupropionu. Związki te hamują przekazywanie neuronalne w ośrodkach odpowiadających za uczucie sytości i apetyt [8]. Najskuteczniejszymi i najczęściej stosowanymi preparatami są leki inkretynowe [9]. Do leczenia otyłości dotychczas zarejestrowano 3 leki bazujące na analogach GLP-1 (peptyd glukagonopodobny 1): liraglutyd, semaglutyd, tirzepatyd [6]. Kolejną składową farmakoterapii otyłości mogą stać się agoniści glukagonu i amyliny. Trwają liczne badania kliniczne nad wpływem tych substancji na wagę [9].

2. Inkretyny

Inkretyny są to hormony peptydowe wytwarzane i wydzielane głównie w jelicie, w małych ilościach również w mózgu i przez trzustkowe komórki alfa. Zaliczamy do nich peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1) i glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP). W obrębie jelita za syntezę GLP-1 odpowiadają komórki L, zlokalizowane w jelicie krętym i okrężnicy, zaś wytwarzanie GIP zachodzi w komórkach K w obrębie dwunastnicy, jelita czczego i początkowego odcinka jelita krętego. Po około 15 minutach od spożycia posiłku, po ekspozycji komórek śluzówki jelita na składniki pokarmowe, następuje uwolnienie obu hormonów. Maksymalne stężenie osiągają w ciągu około 30-45 minut [10]. Bodźcem do produkcji GIP i GLP-1 jest każdy składnik pożywienia. Ilość wydzielanych hormonów zależy od rodzaju posiłku i liczby kalorii. Podczas badań wykonanych przez Wu i wsp. określono minimalną podaż glukozy dojelitowo na poziomie 2 kcal/min (60 g glukozy w ciągu 120 min), która stymuluje wytwarzanie GIP, ale nie wpływa znacząco na wzrost poziomu drugiej inkretyny. Dopiero na skutek podania większej ilości glukozy obserwuje się pik wydzielania GLP-1 we krwi [11]. Potwierdzeniem tezy o minimalnej dawce stymulującej glukozy są badania przeprowadzone przez Ma i wsp. [12]. Wyjaśnieniem rozbieżności w progach stymulacji wytwarzania hormonów jest lokalizacja komórek L wytwarzających GLP-1 w dalszym odcinku jelita w porównaniu do komórek K. Po spożyciu posiłku GIP osiąga większe stężenie w organizmie w porównaniu z GLP-1, zaś GLP-1 cechuje większa siła oddziaływania, przede wszystkim na komórki beta trzustkowe. Dostarczane makroskładniki pokarmowe muszą zostać rozłożone przez enzymy trawienne. Podaż złożonych węglowodanów powoduje wydłużenie czasu aktywacji komórek K i L, tym samym syntezę inkretyn. Inhibitory alfa-glukozydazy (rzadko stosowany lek przeciwcukrzycowy: akarboza) powodują osłabienie efektu inkretynowego. Odwrotne działanie ma dodanie enzymów trzustkowych do posiłków u pacjentów z zewnątrzwydzielniczą dysfunkcją trzustki [13]. Wśród składników odżywczych największy wpływ na komórki K i L mają posiłki zawierające tłuszcze i węglowodany [14]. Badania Kuhre i wsp. wykazały, że fruktoza stymuluje produkcję GLP-1, nie wpływa zaś na stężenie GIP [15]. Oprócz pożywienia czynnikiem powodującym wydzielanie inkretyn są mediatory zapalne. W badaniu przeprowadzonym przez Kahles i wsp. na

gryzoniach wymieniono interleukinę 1 i 6, które odpowiadają za zwiększoną odpowiedź komórek K i L [16]. Na kinetykę wydzielania hormonów inkretynowych ma również wpływ rytm okołodobowy, obserwuje się zwiększone stężenie GIP i GLP-1 na posiłek przyjęty w godzinach porannych niż popołudniowych [17]. Na tę różnicę wpływa zmienna motoryka przewodu pokarmowego i szybkość opróżniania żołądka. W randomizowanym badaniu kontrolnym Plamboeck i wsp. przeanalizowali wpływ układu cholinergicznego na gospodarkę węglowodanową. Porównali odpowiedź zdrowych pacjentów i pacjentów po wagotomii z pyloroplastyką (zabieg ten polega na przecięciu nerwu błędnego i wykonaniu nacięcia z następczym zszyciem odźwiernika). U pacjentów pozbawionych unerwienia cholinergicznego obserwowano 5x wyższy poziom GLP-1, indukowany doustnym testem obciążenia glukozą (OGTT) i zwiększony wstępny poziom GIP [18]. Średnio po około 2-3 godzinach od spożycia posiłku, poziomy GIP i GLP-1 wracają do wartości początkowych. Po wydzieleniu są inaktywowane przez dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4). Do krążenia wrotnego w pierwotnej formie dostaje się około 25% uwolnionych hormonów. W wątrobie zachodzi dalszy rozkład inkretyn, 10-15% osiąga krążenie obwodowe. Te przemiany warunkują niewielki okres półtrwania: dla GLP-1 mniej niż 2 minuty, dla GIP 2-3 minuty [19].

2.1. Działanie GLP-1

Do głównego działania GLP-1 i GIP należy wywołanie efektu inkretynowego. Polega on na zwiększeniu wydzielania insuliny po doustnym i dojelitowym podaniu glukozy. Obserwuje się 2 lub 3 krotnie większy wzrost w porównaniu z infuzją dożylną [20]. GLP-1 powoduje także wzrost syntezy somatostatyny i spadek wydzielania glukagonu. Przyczynia się do rekrutacji liczby receptorów dla insuliny w obrębie tkanki tłuszczowej. GLP-1 zmniejsza motorykę żołądka. Poprzez wzrost napięcia odźwiernika przyczynia się do spowolnienia opróżniania żołądka. Peptyd glukagonopodobny 1 wpływa również na aktywację neuronów POMC/CART powodując spadek apetytu i obniżenie impulsacji w układzie oreksygenicznym. GLP-1 oddziałuje na ośrodek sytości zlokalizowany w pniu mózgu [21,22]. W badaniach przeprowadzonych przez Marso i wsp. opublikowanych w czasopiśmie NEJM wykazano zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po stosowaniu semaglutynu [23]. Gerstein i wsp. udowodnili korzystny wpływ dulaglutynu na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowych u pacjentów z prawidłową gospodarką węglowodanową [24]. Na poziomie biochemicznym GLP-1 zwiększa produkcję NO i redukuje stan zapalny w obrębie śródbłonna. Wywiera także dodatni efekt chronotropowy i inotropowy [25]. Wykazuje działanie nefroprotektoryjne, w badaniu LEADER Trial udowodniono zwolnienie progresji cukrzycowej choroby nerek u pacjentów przyjmujących liraglutyd [26]. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie analogów GLP-1 na choroby neurodegeneracyjne i niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby [27,28].

2.2. Działanie GIP

W literaturze występuje mniej informacji o wpływie GIP na organizm w porównaniu z GLP-1. Ekspresję GIPR

stwierdzono m.in. w układzie nerwowym - podwzgórzu w obszarze odpowiadającym za apetyt, tkance kostnej, przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej i nadnerczach. Do głównego działania tej inkretyny należy wywołanie wzrostu wydzielania insuliny w odpowiedzi na doustną podaż glukozy. Ponadto oddziałując na trzustkę powoduje również wzrost syntezy somatostatyny i glukagonu [29]. Na poziomie molekularnym wpływa na rekrutację GLUT 4 w obrębie adipocytów, co przyczynia się do zwiększenia wychwytu glukozy i przekształcenia w lipidy [30]. W późniejszych badaniach wykazano, że oddziaływanie GIP na tkankę tłuszczową jest zależne od poziomu insuliny. Glukozozależny peptyd insulinotropowy w obecności insuliny sprzyja magazynowaniu tłuszczu przez wpływ na lipazę lipoproteinową i uwrażliwienie receptorów insulinowych w tkance tłuszczowej [30, 31], zaś w warunkach normoinsulinemii promuje lipolizę [32]. Ponadto wpływa również na zmniejszenie resorpcji kości i zwiększa jelitowy przepływ krwi [33]. Receptory dla GIP znajdują się na powierzchni zarówno osteoklastów i osteoblastów [34]. W badaniu przeprowadzonym w Danii analizowano poziom markera resorpcji kości - CTX (C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I) po podaniu agonistów inkretynowych. Wykazano spadek do 25% krążącego CTX na skutek działania GIP, zaś nie uzyskano znamiennej zmiany stężenia markera po podaniu GLP-1 [35]. W szerokiej metaanalizie nie wykazano natomiast związku między mutacją genu typu utraty funkcji GIPR a wzrostem ryzyka złamań i demineralizacji kości [36]. W obrębie nadnerczy glukozozależny peptyd insulinotropowy powoduje wzrost syntezy i wydzielania kortyzolu [37]. W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach zaobserwowano obecność receptorów dla GIP w ośrodkowym układzie nerwowym, w rejonie odpowiedzialnym za apetyt i pamięć. Dotychczas nie udowodniono związku między zastosowaniem analogu tej inkretyny a wpływem na zachowanie i emocje [38]. Receptory dla GIP częściej ulegają desensytyzacji w porównaniu z receptorami dla GLP-1, szczególnie w środowisku hiperglikemii [39].

2.3. Agoniści GLP-1R

Agoniści receptora GLP-1 są szeroko stosowani w leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2. Pierwszym związkiem z grupy inkretyn zaakceptowanym przez Food and Drug Administration (FDA) był eksenatyd w 2005 r. W następnych latach na rynku farmaceutycznym pojawiły się semaglutyd, dulaglutyd i liraglutyd. Początkowo, analogi GLP-1 zostały zarejestrowane wyłącznie do leczenia cukrzycy typu 2. Pierwszym agonistą GLP-1R zatwierdzonym do terapii otyłości przez Food and Drug Administration (FDA) i The European Medicines Agency (EMA) był liraglutyd, odpowiednio w 2014 i 2015 r. Skuteczność liraglutydu wykazano w randomizowanym badaniu kontrolnym - SCALE. Po 56 tygodniach pacjenci stosujący liraglutyd osiągnęli średni spadek masy ciała o 8,4%, zaś w grupie placebo raportowano redukcję na poziomie 2,8% [40]. W następnych latach do użytku w leczeniu otyłości dopuszczono semaglutyd. W badaniu STEP 2 wykazano większą skuteczność w obniżaniu masy ciała preparatów 2,4 mg w porównaniu z dawką 1,0 mg stosowaną w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Udowodniono niewielkie różnice w częstości występowania działań niepożądanych takich jak wzdęcia, nudności i bóle brzucha. [41]. Watanabe i wsp. przeanalizowali dane dostępne

w systemie University of California Health dotyczące przepisywania agonistów GLP-1R w latach 2014-2022. Oszacowano wzrost liczby pacjentów przyjmujących określony preparat semaglutydu z 569 w 2019 roku do 7 667 w 2020 roku, a następnie do 13 310 w 2021 roku. Dane te wskazują na dużą popularność analogów GLP-1 [42].

2.3.1. Orforglipron

Dowody naukowe przemawiają za większą skutecznością analogów GLP-1 podawanych w formie wstrzyknięć. Dostępny na rynku doustny semaglutyd w dawce 14 mg/dobę powodował spadek masy ciała o średnio 4,8% w ciągu 1,5 roku [43]. W tym samym okresie przyjmowanie liraglutydu 3 mg/dobę w formie wstrzyknięć lub semaglutydu w dawce 2,4 mg/tydzień podskórnie wiązało się z utratą średnio 13% wagi [44]. Ze względu na większe bezpieczeństwo i wygodę przyjmowania tabletkowej formy agonisty GLP-1R, podjęto dalsze prace nad poszukiwaniem odpowiedniej substancji wykazującej znamienny efekt spadku masy ciała podczas podania do układu pokarmowego. Orforglipron to nowa, doustna niepeptydowa cząsteczka analogu GLP-1. W metaanalizie przeprowadzonej przez Dutta i wsp. wykazano, że zastosowanie dawki 24 mg/dobę i 36 mg/dobę wiązało się odpowiednio z 8,5% i 8,8% utratą masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 6 miesięcy stosowania klinicznego. Wyniki orforglipronu są porównywalne z liraglutydem podawanym we wstrzyknięciach w dawce 3 mg/dobę. Warto zwrócić uwagę, że zwiększanie dawki do 45 mg/dobę z 36 mg/dobę nie prowadziło do dalszej redukcji masy ciała. W badaniach porównujących orforglipron w dawkach: 12, 24, 36 i 45 mg/dobę z dulaglutydem w dawce 1,5 mg/tydzień wykazano wyższość preparatu doustnego w zmniejszeniu wagi, lecz wiązało się to z większą liczbą działań niepożądanych głównie ze strony układu pokarmowego [45].

2.4. Agoniści GIPR - tirzepatyd

W walce z otyłością zastosowanie znalazł również podwójny agonista: GIPR i GLP-1R - Tirzepatyd. Preparat ten jest dopuszczony do leczenia otyłości w Unii Europejskiej, w tym w Polsce. W literaturze występują badania przemawiające za pozytywnym wpływem agonistów, jak i antagonistów GIP na gospodarkę węglowodanową, wagę ciała i układ krążenia. Istnieje jednak większa liczba doniesień naukowych dotycząca aktywacji receptora GIP. Szczegółowy wpływ agonistów GIP na organizm człowieka przeanalizowano podczas randomizowanych badań kontrolnych nad Tirzepatydem (SURPASS-1 do SURPASS-5), podczas których wykazano znamienne skutecznosc podwójnego agonisty GIP i GLP-1 na obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i redukcję masy ciała w porównaniu z grupami kontrolnymi. Udowodniono również większą siłę działania w porównaniu do stosowania semaglutydu [46]. W literaturze występują rozbieżności w stosunku do wpływu GIP na masę ciała. W badaniach na zwierzętach aktywacja i inhibicja receptorów GIP wywoływały spadek masy ciała [32]. U myszy pozbawionych genetycznie receptora dla GIP wykazano mniejsze gromadzenie się tkanki tłuszczowej niż u myszy z prawidłową syntezą receptora dla GIP, karmionych dietą wysokotłuszczową [47]. W badaniach nad gryzoniami z mutacją genu warunkującego prawidłowe działanie leptyny i z gryzoniami z otyłością i nieprawidłową

tolerancją glukozy indukowaną dietą, obserwowano przerost komórek k produkujących GIP. Podanie tym gryzoniom antagonisty GIP spowodowało normalizację gospodarki węglowodanowej i spadek masy ciała [48-50].

2.5. Antagoniści GIPR - maridebart kafraglutyd

W badaniu przeprowadzonym przez Killion i wsp. na modelach zwierzęcych wykazano większą skuteczność wspólnego podawania antagonisty GIPR i agonisty GLP-1R, w porównaniu ze stosowaniem monoagonisty GLP-1R [51]. Przedmiotem badań klinicznych jest AMG 133 (maridebart cafraglutide), cząsteczka powstała z połączenia przeciwciała monoklonalnego przeciwko GIPR i dwóch agonistów GLP-1R. Podczas badania fazy 1 wykazano znaczącą utratę masy ciała u osób przyjmujących AMG 133, odnotowano jeden przypadek wzrostu poziomu amylazy i lipazy [52]. Maridebart kafraglutyd obecnie jest w trakcie badań klinicznych fazy 2. Dla wyjaśnienia zjawiska podobnego wpływu agonistów i antagonistów GIPR na masę ciała najczęściej przytacza się dwa mechanizmy. Pierwszy polega na wpływie antagonistów GIPR na zwiększenie aktywności GLP-1. U podstaw drugiego mechanizmu leży zjawisko desyntyzy GIPR przez przewlekły agonizm receptora, powodujący funkcjonalny antagonizm GIPR [53]. Wzajemne oddziaływanie obu inkretyn było przedmiotem badań Wang i wsp. Wykazali, że jednoczasowa ekspresja receptorów dla GIP i GLP-1 powoduje zmiany w budowie obu białek receptorowych. GIPR wpływa na zmianę struktury GLP-1 i hamuje jego działanie. Taka reakcja nie zachodzi natomiast w przypadku oddziaływania na receptor GIP przez GLP-1 [54].

3. Glukagon

Glukagon to białkowy hormon o działaniu plejotropowym. Głównym miejscem syntezy glukagonu są trzustkowe komórki alfa. Wytwarzany jest również w niewielkich ilościach w układzie nerwowym i jelitach. Jego główną funkcją jest zwiększenie wątrobowej produkcji glukozy poprzez rozkład glikogenu. Receptory dla glukagonu znajdują się najliczniej w wątrobie i nerkach. Dotychczas w medycynie był wykorzystywany jako lek ratunkowy w ciężkiej hipoglikemii. Na przestrzeni ostatnich kilku lat powstało wiele badań na temat wielokierunkowego działania glukagonu. Hormon ten odgrywa również ważną rolę w lipolizie, wzmacnia termogenezę, oraz wykazuje pozytywny wpływ na mięsień sercowy poprzez działanie dodatnie chrono- i inotropowe. Powoduje również spadek apetytu i redukcję masy ciała. Głównym bodźcem do wydzielania glukagonu jest niski poziom glukozy we krwi. W literaturze istnieją rozbieżności nad wpływem wolnych kwasów tłuszczowych na wydzielanie glukagonu. Do głównych różnic w badaniach należy rodzaj użytego kwasu tłuszczowego (im dłuższy łańcuch tym większa stymulacja). GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu, zaś GIP zależnie od poziomu glikemii, w środowisku hipo- i euglikemii, stymuluje komórki alfa. Układ współczulny powoduje stymulację trzustki do wydzielania glukagonu, zaś nerw błędny działa antagonistycznie. Wykazano również powiązanie wydzielania glukagonu z fazą głodową trawienia [55]. W badaniu Pocai i wsp. agonizm receptora glukagonowego (Gcgr) spowodował spadek poziomu triglicerydów i całkowitego cholesterolu u myszy. W badaniu klinicznym

z zastosowaniem podwójnego agonisty receptora glukagonu i GLP-1 wykazano istotną skuteczność w walce z dyslipidemią [56]. W badaniu przeprowadzonym na gryzoniach podwójni agonisci byli bardziej skuteczni w zmniejszeniu stłuszczenia wątroby, w porównaniu do zastosowania pojedynczego agonisty GLP-1 [57]. Przytoczone wyniki badań przemawiają za potencjalnym użyciem agonistów receptora glukagonu w leczeniu chorób wątroby, cukrzycy typu 2 i chorobie otyłościowej.

W literaturze występują również badania nad zastosowanie antagonistów receptora glukagonowego. W badaniu wykonanym przez Vajda i wsp. wykazano spadek HbA1c u chorych z cukrzycą, a także obniżenie wartości glukozy na czczo i po posiłku po zastosowaniu antagonistów glukagonu [58]. Istotnym ograniczeniem w stosowaniu blokerów glukagonu są raportowane skutki uboczne. Opisano występowanie hipertransaminazemii, podwyższenie poziomu LDL i stłuszczenie wątroby [59, 60]. Podczas stosowania przeciwciał skierowanych przeciwko Gcgr zobrażowano hiperplazję komórek alfa trzustki, która może budzić niepokój onkologiczny [61].

3.1. Retatrutyd

Retatrutyd potrójny agonista: GIPR, GLP-1R i receptora glukagonowego może znaleźć zastosowanie w terapii otyłości. W NEJM opublikowano wyniki badań fazy 2. Do udziału w badaniu zakwalifikowano osoby dorosłe z BMI od 27 kg/m² do 50 kg/m² z co najmniej jednym powikłaniem nadmiernej masy ciała, z wyłączeniem cukrzycy. Redukcja masy ciała w ciągu 48 tygodni przy stosowaniu retatrutydu, wyniosła 24,2% (około 26 kg). Zaobserwowano również obniżenie ciśnienia tętniczego, hemoglobiny glikowanej, glukozy na czczo, lipidów (z wyjątkiem HDL i cholesterolu). Uzyskano normalizację glikemii u 72% pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, zaś w grupie placebo u 22%. U 19 osób (6%) wystąpiły łagodne i umiarkowane zaburzenia akcji serca, liczba incydentów zwiększała się w zależności od dawki leku, podczas stosowania 1 mg, arytmia wystąpiła u 4% osób, zaś przy dawce 12 mg u 11%. Profil bezpieczeństwa kardiologicznego wymaga szerszych badań [62].

3.2. Kotadutyd

W farmakoterapii otyłości mógł znaleźć miejsce podwójny agonista receptorów glukagonu i GLP-1 przyjmowany codziennie - kotadutyd (MEDI0382). Wyniki badania klinicznego fazy 2b zostały opublikowane w *Diabetes* w 2021 r. Po 54 tygodniach stosowania kotadutydu wykazano korzystny wpływ na kontrolę glikemii i utratę masy ciała u pacjentów obciążonych cukrzycą typu 2 i otyłością lub nadwagą. Zaobserwowano poprawę parametrów wątrobowych - spadek poziomu transaminaz i markerów cholestazy, a także wykładników włóknienia wątroby. W przytoczonym badaniu porównano również działanie kotadutydu do liraglutytu. Ze względu na zastosowanie suboptymalnych dawek pojedynczego agonisty GLP-1R, wnioski wskazujące na większą skuteczność podwójnego agonisty mogą być niemiernodajne [63]. Pomimo obiecujących wyników badań klinicznych firma farmaceutyczna wstrzymała pracę nad kotadutydem na rzecz podwójnych agonistów GLP-1R i glukagonu podawanych cotygodniowo [64].

4. Amylina

Kolejnymi substancjami wykorzystywanymi do walki z otyłością mogą zostać analogi amyliny, hormonu peptydowego biorącego udział w regulacji poziomu glikemii. Jest on wydzielany wraz z insuliną, w odpowiedzi na przyjęte substancje odżywcze przez komórki beta trzustki. Jego działanie cechuje podobieństwo do inkretyn. Powoduje spowolnienie motoryki żołądka i zahamowanie popoślukowego wydzielania glukagonu, a także wpływa na ośrodek sytości zmniejszając apetyt [65].

4.1. Kagrilintyd

W literaturze dostępne są badania kliniczne z zastosowaniem analogu amyliny - kagrilintydu, celem redukcji masy ciała. Wykazano znamienny spadek masy ciała po podaniu analogu amyliny. Wyniki były porównywalne z redukcją kilogramów po przyjęciu liraglutytu. 2-6% uczestników badania, otrzymujących kagrilintyd, zakończyło przedwcześnie badania ze względu na działania niepożądane. W grupie przyjmującej liraglutyd liczba ta wyniosła 7%. Do najczęstszych skutków ubocznych należały nudności, zaparcia, zmęczenie, zmniejszony apetyt. W bazie clinicaltrials są zarejestrowane 24 badania nad kagrilintydem, w tym analizy porównawcze do innych substancji oraz preparatów złożonych m.in. tirzepatytu. Jednakże obiektywna ocena wpływu analogu amyliny wymaga dalszych badań.

5. Wnioski

Farmakoterapia otyłości to prężnie rozwijająca się gałąź medycyny. Wyniki trwających badań klinicznych nad zastosowaniem agonistów lub antagonistów receptora GIP, a także agonistów receptora glukagonowego i analogów amyliny, są obiecujące. Szczegółne nadzieje wiąże się z preparatami złożonymi, które łączą różne mechanizmy działania, potencjalnie poszerzając dostępne opcje terapeutyczne. Analizy wskazują, że takie substancje jak retatrutyd, maridebart cafraglutide mogą prowadzić do jeszcze większej redukcji masy ciała w porównaniu do obecnie stosowanych agonistów GLP-1. Dodatkowo rozwój niepeptydowych analogów GLP-1 takich jak Orfoglipron otwiera drogę do wygodniejszej doustnej formy leczenia, zwiększając dostępność terapii i poprawiając przestrzeganie zaleceń przez pacjentów. Pomimo obiecujących rezultatów, konieczne są dalsze badania kliniczne, szczególnie długoterminowe analizy bezpieczeństwa i badania porównawcze z już dostępnymi na rynku preparatami. Przyszłość farmakoterapii otyłości prawdopodobnie będzie opierać się na terapii wieloskładnikowej, dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjentów, co może znacząco poprawić skuteczność leczenia i zahamować globalną epidemię tej choroby.

Wkład autorów: opracowanie koncepcji, B.S.; metodologia, A.K., M.K.; walidacja B.S.; proces badawczy, D.M.-L., S.W.-B., M.K.; materiały, B.W. M.K., B.Ł.; zasoby, D.M.-L. M.G.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, M.K., K.T. B.Ł.; recenzja i redakcja, M.K. K.T. S.W.-B.; wizualizacja A.K. B.Ł.; nadzór M.G.. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 7 January 2025).
2. Narodowy Fundusz Zdrowia. Otyłość i jej konsekwencje. Available online: <https://ezdrowie.gov.pl/19636> (accessed on 7 January 2025).
3. Murray, C.J.L.; Aravkin, A.Y.; Zheng, P.; et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2020**, *396*, 1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
4. Narodowy Fundusz Zdrowia. Europejski Dzień Walki z Otyłością. Nowy raport NFZ - Otyłość i jej konsekwencje. Available online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/europejski-dzien-walki-z-otyloscia-nowy-raport-nfz-otylosc-i-jej-konsekwencje%2C8611.htm> (accessed on 7 January 2025).
5. Barczyk, A.; Kutkowska-Kaźmierczak, A.; Castañeda, J.; Obersztyn, E. Childhood obesity—epidemiology, pathogenesis, complications and treatment. *Dev. Period Med.* **2017**, *21*, 186-202. doi: 10.34763/devperiodmed.20172103.186202
6. The European Medicines Agency. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/search> (accessed on 6 January 2025).
7. Torgerson, J.S.; Hauptman, J.; Boldrin, M.N.; Sjöström, L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 155-161. doi: 10.2337/diacare.27.1.155
8. Liu, Y.; Han, F.; Xia, Z.; et al. The effects of bupropion alone and combined with naltrexone on weight loss: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2024**, *16*, Art. No: 93. doi: 10.1186/s13098-024-01319-7
9. Watanabe, J.H.; Kwon, J.; Nan, B.; Reikes, A. Trends in glucagon-like peptide 1 receptor agonist use, 2014 to 2022. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2024**, *64*, 133-138. doi: 10.1016/j.japh.2023.10.002
10. Ranganath, L.R. The entero-insular axis: Implications for human metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2008**, *46*, 43-56. doi: 10.1515/CCLM.2008.008
11. Wu, T.; Ma, J.; Bound, M.J.; et al. Effects of sitagliptin on glycemia, incretin hormones, and antropyloroduodenal motility in response to intraduodenal glucose infusion in healthy lean and obese humans and patients with type 2 diabetes treated with or without metformin. *Diabetes* **2014**, *63*, 2776-2787. doi: 10.2337/db13-1627

12. Ma, J.; Checklin, H.L.; Wishart, J.M.; et al. A randomised trial of enteric-coated nutrient pellets to stimulate gastrointestinal peptide release and lower glycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia* **2013**, *56*, 1236-1242. doi: 10.1007/s00125-013-2876-2
13. Perano, S.J.; Couper, J.J.; Horowitz, M.; et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: A randomized crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 2486-2493. doi: 10.1210/jc.2013-4417
14. Lu, W.J.; Yang, Q.; Sun, W.; Woods, S.C.; D'Alessio, D.; Tso, P. The regulation of the lymphatic secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) by intestinal absorption of fat and carbohydrate. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2007**, *293*, G963-G971. doi: 10.1152/ajpgi.00146.2007
15. Kuhre, R.E.; Gribble, F.M.; Hartmann, B.; et al. Fructose stimulates GLP-1 but not GIP secretion in mice, rats, and humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2014**, *306*, G622-G630. doi: 10.1152/ajpgi.00372.2013
16. Kahles, F.; Meyer, C.; Möllmann, J.; et al. GLP-1 secretion is increased by inflammatory stimuli in an IL-6-dependent manner, leading to hyperinsulinemia and blood glucose lowering. *Diabetes* **2014**, *63*, 3221-3229. doi: 10.2337/db14-0100
17. Lindgren, O.; Mari, A.; Deacon, C.F.; et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 2887-2892. doi: 10.1210/jc.2009-0366
18. Plamboeck, A.; Veedfald, S.; Deacon, C.F.; et al. Characterisation of oral and i.v. glucose handling in truncally vagotomised subjects with pyloroplasty. *Eur. J. Endocrinol.* **2013**, *169*, 187-201. doi: 10.1530/EJE-13-0264
19. Vilsbøll, T.; Agersø, H.; Lauritsen, T.; et al. The elimination rates of intact GIP as well as its primary metabolite, GIP 3-42, are similar in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Regul. Pept.* **2006**, *137*, 168-172. doi: 10.1016/j.regpep.2006.07.007
20. Nauck, M.; Stöckmann, F.; Ebert, R.; Creutzfeldt, W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* **1986**, *29*, 46-52. doi: 10.1007/BF02427280
21. Secher, A.; Jelsing, J.; Baquero, A.F.; et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J. Clin. Invest.* **2014**, *124*, 4473-4488. doi: 10.1172/JCI75276
22. van Bloemendaal, L.; IJzerman, R.G.; Ten Kulve, J.S.; et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes* **2014**, *63*, 4186-4196. doi: 10.2337/db14-0849
23. Marso, S.P.; Bain, S.C.; Consoli, A.; et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
24. Gerstein, H.C.; Abella, M.; et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2019**, *394*, 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
25. Yaribeygi, H.; Farrokhi, F.R.; Abdalla, M.A.; et al. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure and cardiovascular complications in diabetes. *J. Diabetes Res.* **2021**, *2021*, 6518221. doi: 10.1155/2021/6518221
26. Mann, J.F.E.; Ørsted, D.D.; Brown-Frandsen, K.; et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011
27. Yildirim Simsir, I.; Soyaltin, U.E.; Cetinkalp, S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes Metab. Syndr.* **2018**, *12*, 469-475. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.002
28. Nevola, R.; Epifani, R.; Imbriani, S.; et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, Art. No: 1703. doi: 10.3390/ijms24021703
29. Zhang, Q.; Delessa, C.T.; Augustin, R.; et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab.* **2021**, *33*, 833-844.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.015
30. Song, D.H.; Getty-Kaushik, L.; Tseng, E.; Simon, J.; Corkey, B.E.; Wolfe, M.M. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide enhances adipocyte development and glucose uptake in part through Akt activation. *Gastroenterology* **2007**, *133*, 1796-1805. doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.005
31. Kim, S.J.; Nian, C.; McIntosh, C.H. GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated trans-activation of the LPL gene. *J. Lipid Res.* **2010**, *51*, 3145-3157. doi: 10.1194/jlr.M006841
32. Novikoff, A.; Müller, T.D. Pharmacological advances in incretin-based polyagonism: What we know and what we don't. *Physiology (Bethesda)* **2024**, *39*, 142-156. doi: 10.1152/physiol.00032.2023
33. Helsted, M.M.; Gasbjerg, L.S.; Lanng, A.R.; et al. The role of endogenous GIP and GLP-1 in postprandial bone homeostasis. *Bone* **2020**, *140*, Art. No: 115553. doi: 10.1016/j.bone.2020.115553
34. Bollag, R.J.; Zhong, Q.; Phillips, P.; et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology* **2000**, *141*, 1228-1235. doi: 10.1210/endo.141.3.7366
35. Helsted, M.M.; Gasbjerg, L.S.; Lanng, A.R.; et al. The role of endogenous GIP and GLP-1 in postprandial bone homeostasis. *Bone* **2020**, *140*, Art. No: 115553. doi: 10.1016/j.bone.2020.115553
36. Styrkarsdottir, U.; Tragante, V.; Stefansdottir, L.; et al. Obesity variants in the GIPR gene are not associated with risk of fracture or bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2024**, *109*, e1608-e1615. doi: 10.1210/clinem/dgad734

37. Fujii, H.; Tamamori-Adachi, M.; Uchida, K.; et al. Marked cortisol production by intracrine ACTH in GIP-treated cultured adrenal cells in which the GIP receptor was exogenously introduced. *PLoS One* **2014**, *9*, Art. No: e110543. doi: 10.1371/journal.pone.0110543
38. Bergmann, N.C.; Lund, A.; Gasbjerg, L.S.; et al. Effects of combined GIP and GLP-1 infusion on energy intake, appetite and energy expenditure in overweight/obese individuals: A randomised, crossover study. *Diabetologia* **2019**, *62*, 665-675. doi: 10.1007/s00125-018-4810-0
39. Krarup, T.; Saurbrey, N.; Moody, A.J.; Kühl, C.; Madsbad, S. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on beta-cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism* **1987**, *36*, 677-682. doi: 10.1016/0026-0495(87)90153-3
40. Davies, M.J.; Bergenstal, R.; Bode, B.; et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA* **2015**, *314*, 687-699. doi: 10.1001/jama.2015.9676
41. Davies, M.; Færch, L.; Jeppesen, O.K.; 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*, 971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0
42. Watanabe, J.H.; Kwon, J.; Nan, B.; Reikes, A. Trends in glucagon-like peptide 1 receptor agonist use, 2014 to 2022. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2024**, *64*, 133-138. doi: 10.1016/j.japh.2023.10.002
43. Aroda, V.R.; Bauer, R.; Christiansen, E.; et al. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme. *Diabetes Obes. Metab.* **2022**, *24*, 1338-1350. doi: 10.1111/dom.14710
44. Dutta, D.; Surana, V.; Singla, R.; Aggarwal, S.; Sharma, M. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **2021**, *25*, 475-489. doi: 10.4103/ijem.ijem_423_21
45. Dutta, D.; Nagendra, L.; Anne, B.; Kumar, M.; Sharma, M.; Kamrul-Hasan, A.B.M. Orforglipron, a novel non-peptide oral daily GLP-1 receptor agonist as an anti-obesity medicine: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Sci. Pract.* **2024**, *10*, e743. doi: 10.1002/osp4.743.
46. Lingvay, I.; Cheng, A.Y.; Levine, J.A.; et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. *Diabetes Obes. Metab.* **2023**, *25*, 965-974. doi: 10.1111/dom.14943
47. Miyawaki, K.; Yamada, Y.; Ban, N.; et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat. Med.* **2002**, *8*, 738-742. doi: 10.1038/nm727
48. Flatt, P.R.; Bailey, C.J.; Kwasowski, P.; Swanston-Flatt, S.K.; Marks, V. Abnormalities of GIP in spontaneous syndromes of obesity and diabetes in mice. *Diabetes* **1983**, *32*, 433-435. doi: 10.2337/diab.32.5.433
49. Bailey, C.J.; Flatt, P.R.; Kwasowski, P.; Powell, C.J.; Marks, V. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide and K cell hyperplasia in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice fed high fat and high carbohydrate cafeteria diets. *Acta Endocrinol.* **1986**, *112*, 224-229. doi: 10.1530/acta.0.1120224
50. Irwin, N.; McClean, P.L.; Patterson, S.; Hunter, K.; Flatt, P.R. Active immunisation against gastric inhibitory polypeptide (GIP) improves blood glucose control in an animal model of obesity-diabetes. *Biol. Chem.* **2009**, *390*, 75-80. doi: 10.1515/BC.2009.002
51. Killion, E.A.; Wang, J.; Yie, J.; et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* **2018**, *10*, Art. No: eaat3392. doi: 10.1126/scitranslmed.aat3392
52. Jensen, M.H.; Sanni, S.J.; Riber, D.; Holst, J.J.; Rosenkilde, M.M.; Sparre-Ulrich, A.H. AT-7687, a novel GIPR peptide antagonist, combined with a GLP-1 agonist, leads to enhanced weight loss and metabolic improvements in cynomolgus monkeys. *Mol. Metab.* **2024**, *88*, Art. No: 102006. doi: 10.1016/j.molmet.2024.102006
53. Campbell, J.E. Targeting the GIPR for obesity: To agonize or antagonize? Potential mechanisms. *Mol. Metab.* **2021**, *46*, Art. No: 101139. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101139
54. Wang, Y.Z.; Yang, D.H.; Wang, M.W. Signaling profiles in HEK 293T cells co-expressing GLP-1 and GIP receptors. *Acta Pharmacol. Sin.* **2022**, *43*, 1453-1460. doi: 10.1038/s41401-021-00758-6
55. Teff, K.L.; Engelman, K. Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: Effects on insulin, C-peptide, and glucagon. *Am. J. Physiol.* **1996**, *270*, R1371-R1379. doi: 10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1371
56. Ambery, P.; Parker, V.E.; Stumvoll, M.; et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: A randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* **2018**, *391*, 2607-2618. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30726-8
57. Pocai, A.; Carrington, P.E.; Adams, J.R.; et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes* **2009**, *58*, 2258-2266. doi: 10.2337/db09-0278
58. Vajda, E.G.; Logan, D.; Lasseter, K.; et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of the glucagon receptor antagonist LGD-6972 in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* **2017**, *19*, 24-32. doi: 10.1111/dom.12752
59. Guan, H.P.; Yang, X.; Lu, K.; et al. Glucagon receptor antagonism induces increased cholesterol absorption. *J. Lipid Res.* **2015**, *56*, 2183-2195. doi: 10.1194/jlr.M060897

60. Kazierad, D.J.; Chidsey, K.; Somayaji, V.R.; Bergman, A.J.; Calle, R.A. Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist PF-06291874: A 12-week, randomized, dose-response study in patients with type 2 diabetes mellitus on background metformin therapy. *Diabetes Obes. Metab.* **2018**, *20*, 2608-2616. doi: 10.1111/dom.13440
61. Okamoto, H.; Kim, J.; Aglione, J.; et al. Glucagon receptor blockade with a human antibody normalizes blood glucose in diabetic mice and monkeys. *Endocrinology* **2015**, *156*, 2781-2794. doi: 10.1210/en.2015-1011
62. 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*, 514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972
63. Nahra, 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 2b study. *Diabetes Care* **2021**, *44*, 1433-1442. doi: 10.2337/dc20-2151
64. Pharmaceutical Technology. AZ to terminate once-daily cotadutide program to focus on weekly GLP-1RA co-agonist. Available online: www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/az-terminate-cotadutide-coagonist (accessed on 9 January 2025).
65. Lutz, T.A. Creating the amylin story. *Appetite* **2022**, *172*, Art. No: 105965. doi: 10.1016/j.appet.2022.105965