

Novinky vo farmakoterapii obezity

Updates in obesity pharmacotherapy

Ľubomíra Fábryová^{1,2}

¹Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava

²Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

✉ MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD. | lfabryova@metabolklunik.sk

Doručené do redakcie 13. 5. 2019

Prijaté po recenzii 21. 5. 2019

Abstrakt

Obezita je multifaktoriálne podmienené chronické preventabilné ochorenie definované excesívnou akumuláciou tuku v dôsledku nerovnováhy medzi príjmom a výdajom energie. Predstavuje celosvetovo obrovský problém, nezávislý od pohlavia, etnicity a veku. Počet obéznych osôb neustále narastá. Dôležitú súčasť manažmentu obezity tvorí popri zmene životného štýlu farmakologická liečba. V Európskej únii máme v súčasnosti schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: orlistat, kombináciu naltrexón SR/bupropión SR a liraglutid 3,0 mg, na Slovensku máme momentálne k dispozícii iba kombináciu naltrexón/bupropión. Doposiaľ sa nenaplnili očakávania, ktoré sme mali v súvislosti s dostupnou farmakoterapiou obezity z pohľadu bezpečnosti, účinnosti a najmä dlhodobej udržateľnosti zredukovanej hmotnosti. Budúcnosť personalizovanej farmakoterapie obezity spočíva v koncepcii vývoja liekov s viacúrovňovým účinkom s minimálnymi vedľajšími nežiaducimi udalosťami. Pri pohľade na výsledky predklinických a klinických skúšaní je zrejmé, že liečba diabetes mellitus 2. typu alebo obezity bude v ďalšom smerovať k vývoju multifunkčných peptidov – duálnych, resp. 3-násobných (možno aj 4-násobných) agonistov, ktoré reprezentujú viac ako jednu farmakologickú aktivitu.

Kľúčové slová: bupropion SR – farmakoterapia obezity – liraglutid – multifunkčné peptidy – naltrexón SR – semaglutid

Abstract

Obesity is a multifactorially conditioned chronic preventable disease defined by excessive fat accumulation due to an imbalance between energy intake and expenditure. It is a huge problem worldwide, independent of gender, ethnicity and age. The number of obese people is constantly increasing. Pharmacological treatment is an important part of obesity management in addition to lifestyle changing. In the European Union, we currently have three drugs for chronic obesity treatment: orlistat, a combination of naltrexone SR / bupropion SR and liraglutide 3.0 mg. Up to now, the expectations we have had regarding to the available pharmacotherapy of obesity have not been met in terms of safety, efficacy and, in particular, long-term sustainability of reduced weight. The future of personalized obesity pharmacotherapy is based on the concept of developing multilevel drugs with minimal adverse events. Looking at the results of preclinical and clinical trials, it is clear that the treatment of type 2 diabetes mellitus and / or obesity will continue to develop the multifunctional peptides – dual, respectively triple (possibly quadruple) agonists that represent more than one pharmacological activity.

Key words: bupropion SR – liraglutide – multifunctional peptides – naltrexone SR – pharmacotherapy of obesity – semaglutide

Úvod

Obezita je multifaktoriálne podmienené chronické preventabilné ochorenie definované excesívnou akumuláciou tuku v dôsledku nerovnováhy medzi príjmom a výdajom energie. Predstavuje celosvetovo obrovský problém, nezávislý od pohlavia, etnicity a veku.

Obezita súvisí s mnohopočetnými mechanickými a kardiometabolickými komplikáciami. V dospeljej populácii zodpovedá za 80 % prípadov rozvoja diabetes mellitus 2. typu (DM2T), 35 % prípadov ischemickej choroby srdca (ICHS), 55 % prípadov artériovej hypertenzie (AHT), zodpovedá za nárast nádorových ochorení, depresí, čo

všetko následne vedie k zvýšenej chorobnosti a úmrtnosti [1].

Situácia je skutočne alarmujúca, má vplyv na socio-ekonomický status a pretavuje sa do obrovských priamych a nepriamych ročných nákladov zdravotníckeho a sociálneho systému (strata produktivity, chorobnosť, vyplácanie dávok) [2]. Významné sú aj ďalšie dôsledky obezity: diskriminácia, sociálne vylúčenie, nerovnosť, nezamestnanosť, psychická záťaž, atď.

Fakt, že obezita je chronické komplexné ochorenie, ktoré ovplyvňujú mnohé faktory (genetika, epigenetika, biológia, ekonomické, psychosociálne a behaviorálne determinanty), je stále viac akceptovaný. Redukcia a následne udržanie zredukovanej hmotnosti je mimoriadne náročné, najmä pri adaptačnej biologickej odpovedi, ktorá nastáva ako odozva na redukciu hmotnosti napriek pretrvávajúcemu obmedzeniu energetickeho príjmu.

Každodenne sa zaoberáme aj ďalšími chronickými ochoreniami, ktoré veľmi úzko súvisia s obezitou, ako je DM2T, AHT, poruchy metabolizmu lipidov a lipoproteínov – dyslipoproteínémie (DLP), nealkoholová steatohepatitída (NASH), obštrukčné spánkové apnoe (OSA). Úspešný manažment obezity si často vyžaduje pridanie farmakologickej intervencie s cieľom posilniť kognitívno-behaviorálnu terapiu s udržaním negatívnej energetickej bilancie (schéma 1). Farmakoterapia obezity je dôležitou súčasťou personalizovaného manažmentu obéznych pacientov.

Prevalencia nadhmotnosti/obezity

V roku 2016 malo podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) nadváhu viac ako 1,9 miliardy dospelých osôb starších ako 18 rokov. Z nich viac ako 650 miliónov bolo obéznych. V tom istom roku malo nadváhu alebo obezitu 41 miliónov detí vo veku do 5 rokov a viac ako 340 miliónov detí a adolescentov vo veku 5–19 rokov [1]. Väčšina svetovej populácie žije v krajinách, v ktorých nadváha i obezita zabíja viac ľudí ako podváha. Prevalencia nadhmotnosti a obezity sa v európskych krajinách pohybuje v dospeljej populácii okolo 50 %.

V roku 2014 roku bola priemerná dĺžka života (life expectancy – LE) slovenských žien 80,5 a mužov 73,3 roka, čo je menej ako priemerná dĺžka života v 28 krajinách Európskej Únie (EÚ) – 78,1 rokov pre mužov a 83,6 rokov

pre ženy. Slovensko medzinárodne zaostáva v dosahovaní tzv. zdravej dĺžky života (healthy life years at birth – HLYs) u oboch pohlaví. V roku 2014 sme dosiahli 3. najhoršie miesto pre mužov a najhoršie miesto pre ženy medzi 28 krajinami EÚ, ale v porovnaní s rokom 2010 dosiahla Slovenská republika zlepšenie v rámci krajín V4 (Česká republika, Poľsko, Maďarsko, Slovenská republika) [3].

K tomuto nepriaznivému trendu oproti ostatnej Európe prispieva jednak nárast obezity, ale aj kardiometabolických ochorení súvisiacich s obezitou (diabezita, AHT, dyslipidémia), ktoré sú významnými rizikovými faktormi pre kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Treba si uvedomiť, že všetky uvedené ochorenia patria medzi preventabilné, čiže sa im dá predchádzať [4]. Podľa údajov z roku 2012 sa v pásme nadhmotnosti a obezity nachádzali približne dve tretiny slovenskej dospeljej populácie. 7 z 10 slovenských mužov vo veku 18–64 rokov a 6 z 10 slovenských žien rovnakého veku má nadhmotnosť alebo obezitu. 1 zo 4 mužov a 1 zo 4 žien má obezitu (BMI ≥ 30 kg/m²) a III. stupeň obezity (BMI ≥ 40 kg/m²) má viac ako 1 % slovenskej dospeljej populácie [5].

Údaje o situácii v detskej populácii máme z projektu European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), organizovaného SZO. Prevalencia nadváhy/obezity bola u chlapcov 17,1/14,9 % podľa WHO, 13,8/8,8 % podľa International Obesity TaskForce (IOTF) a 9,9/8,8 % podľa národných kritérií. Medzi dievčatami prevalencia dosiahla 15,1/11,1 %; 12,6/8,1 % a 7,5/9,5 %, čo zodpovedalo priemeru európskych krajín. Abdominálna obezita bola identifikovaná u 76,9 % detí s nadváhou/obezitou, ale aj u 5,9 % detí s normálnou hmotnosťou [6].

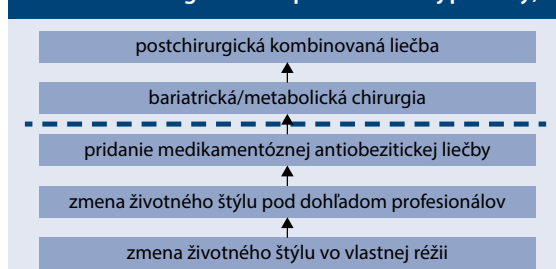
Vďaka Health Behaviour in School-aged Children Survey (HBSC) – projektu SZO, ktorý prebehol v rokoch 2009/2010, je nám čiastočne známa situácia medzi slovenským adolescentami. V tomto projekte malo nadhmotnosť/obezitu 29 % chlapcov a 13 % dievčat vo veku 11 rokov, 28 % chlapcov a 10 % dievčat vo veku 13 rokov a 18 % a 8 % 15-ročných chlapcov a dievčat (údaje získané nahlásením hmotnosti a výšky) [7].

Antiobezitická schválené v Európskej únii

V Európskej únii máme v súčasnosti schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: orlistat, kombináciu naltrexón SR/bupropión SR a liraglutid 3,0 mg (tab. 2, tab. 3). V USA na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválil Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration – FDA) okrem uvedených 3 liekov aj lorkaserín a fentermín/topiramát ER (s postupným uvoľňovaním).

Napriek väčšej dostupnosti nie je liečba antiobezitickými liekmi dostatočne využívaná. Hoci veľká časť pacientov spĺňa kritériá pre farmakoterapiu obezity (tab. 1) [8], iba veľmi malá časť antiobezitík užívá [9,10]. Dôvodom je samozrejme viacej: obezita väčšinou nie je považovaná za chorobu, heterogenita obéznej populácie, nedostatok dôvery v uvedenú liečbu, zlá perzistencia pacientov na antiobezitickej liečbe, nedostatočná edukácia lekárov, neadekvátne ohodnotenie poskytovateľov zdravot-

Schéma 1 | Stratégia manažmentu obezity (progresia algoritmom podľa klinickej potreby)



nej starostlivosti, ktorí sa venujú náročnému manažmentu obéznych pacientov, nedostatočná kompliance pacientov, atď [10].

V Slovenskej republike máme momentálne pre našich pacientov k dispozícii na chronický manažment obezity iba kombináciu naltrexón SR/bupropión SR [11–13]. Sumarizácia praktických informácií je uvedená v tab. 4. Hoci liraglutid 3,0 mg nemáme k dispozícii pre našich pacientov, pre komplexnosť uvádzame sumárne informácie v tab. 5 [11–15].

Nové ciele vo farmakoterapii obezity

Doposiaľ sa nenaplnili očakávania, ktoré sme mali v súvislosti s dostupnou farmakoterapiou obezity z pohľadu

bezpečnosti, účinnosti a najmä dlhodobej udržateľnosti zredukovanej hmotnosti. Budúcnosť personalizovanej farmakoterapie obezity spočíva v koncepcii vývoja liekov s viacúrovňovým účinkom (centrálny nervový systém – periféria) s minimálnymi vedľajšími účinkami.

V súčasnosti sa veľké množstvo potenciálnych antiobezitik nachádza v rôznych štádiách vývoja a výskumu, ako aj v rôznych fázach klinického skúšania. Potenciálne antiobezitiká v 2. a 3. fáze klinického skúšania sumarizujú tab. 6 a tab. 7 [16]. V 1. fáze klinického skúšania sa nachádzajú dlhoúčinkujúce analógy amylinu, analógy fibroblastového rastového faktora 21, agonista beta-3-adrenergických receptorov, analógy oxyntomodulínu, v rámci kombinovanej liečby tri-agonisty receptorov GLP1R/GCGR/GIPR

Tab. 1 | Súčasné odporúčania pre liečbu obezity a reálne ciele pre redukciiu hmotnosti. Upravené podľa [9]

liečba	kategória BMI (kg/m ²)				
	≥ 25 až < 27	≥ 27 až < 30	≥ 30 až < 35	≥ 35 až < 40	≥ 40
diétne a režimové opatrenia	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
farmakoterapia		áno + komorbidity	áno	áno	áno
bariatrická/metabolická chirurgia			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
reálny cieľ redukcie hmotnosti	5–10%	5–10%	5–15%	> 20%	> 20%

Tab. 2 | Antiobezitiká schválené v Európskej únii – dávkovanie, priemerný percentuálny pokles hmotnosti a pravidlá pre ukončenie liečby (zdroj údajov: preskripčná informácia EMA)

účinná látka	dávkovanie	pokles hmotnosti (priemer %)		pravidlá pre ukončenie liečby
		placebo	účinná látka	
orlistat	3 × 120 mg p.o.	-2,6 %*	-6,1 %*	nie sú uvedené
naltrexónSR/bupropión SR	32 mg/360 mg p.o. (nutná titrácia)	-1,3 %	-5,4 %	pokles hmotnosti < 5 % po 16 týždňoch liečby
liraglutid 3,0 mg	3,0 mg s.c. (nutná titrácia)	-3,0 %	-7,4 % (plná dávka)	pokles hmotnosti < 4 % po 16 týždňoch liečby

*údaje pochádzajúce z príbalového letáku liečiva

Tab. 3 | Antiobezitiká schválené v Európskej únii – bezpečnosť, kontraindikácie a tolerabilita

účinná látka	bezpečnosť/varovania	kontraindikácie	tolerabilita
orlistat	↑ expozície cyklosporínom ↓ absorpcie vitamínu K (monitorovanie parametrov koagulácie u pacientov na warfaríne) raritné zlyhanie pečene zhoršenie vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch	chronická malabsorpcia ochorenia žlčníka	steatorea
naltrexón SR/bupropión SR	suicidalita ↑ TK ↑ pulzovej frekvencie ↑ riziko záchvatov glaukóm hepatotoxicita	záchvatové ochorenie nekontrolovaná AHT chronické užívanie opioidov chronický alkoholizmus užívanie MAOI gravídita	nauzea zvracanie bolesti hlavy únava nespavosť
liraglutid 3,0 mg	tumory C-buniek štítnej žľazy u potkanov akútna pankreatitída akútne ochorenia žlčníka hypoglykémia ↑ pulzovej frekvencie suicídne chovanie poškodenie obličiek	rodinná anamnéza medulárneho karcinómu štítnej žľazy alebo syndrómu MEN2 gravídita	nauzea zvracanie obstipácia hnačky dyspepsia abdominálne ťažkosti

MAOI – inhibitory monoaminoxidázy MEN2 – syndróm mnohopočetnej endokrínnej neoplázie SSRI – selektívne inhibitory vychytávania serotonínu SNRI – inhibitory vychytávania serotonínu a noradrenalinu TK – krvný tlak

↑ nárast ↓ pokles

(glucagon like peptide – glukagónu podobný peptid / glukagón/glukózo-dependentný inzulínotropný peptid), duálne agonisty GLP1R/GCGR, kombinácia analógov glukagónu a GLP1, peptidu YY a GLP1 analógu [16].

Ako vidíme, základný výskum sa sústreďí na viaceré oblasti pôsobenia antiobezítik (redukcia apetítu alebo navodenie sýtosti cestou účinku na serotonínerné, noradrenergické, dopamínerné, opioidné, kanabinoide alebo špecifické hormonálne receptory v mozgu, zvýšenie výdaja energie, oxidácie tukov prostredníctvom aktivácie catecholamínerných mechanizmov v CNS alebo periférnych tkanivách, redukcie absorpcie tukov cestou inhibície lipázy v tráviacom trakte a indukcie deplécie nutrientov (napr. blokáda reabsorpcie glukózy v obličkách).

Výskum sa tiež zameriava na vývoj kombinovanej liečby založenej na ovplyvnení črevných hormónov v snahe napodobiť hormonálno-humorálne-endokrinné prostredie, k vytvoreniu ktorého dochádza po bariatrickej/metabolickej chirurgii, najmä po RYGB (Roux-en-Y gastrický bypass) a VSG (vertikálna rukávová gastrektómia). Ideálna antiobezitická farmakoterapia by mala byť vyspelším modelom bariatrickej medicíny, v ktorej by črevné hormóny pôsobili synergicky a v komplementárnom režime na indukciu lipolýzy, zvýšenie výdaja energie a obnovenie porúch systému energetickej homeostázy bez ovplyvnenia základných systémových funkcií (napr. reprodukcia, neurobehaviorálne funkcie). Doterajšie výskumy naznačujú, že injekčné formy vykazujú lepšiu biologickú dostupnosť a farmakokinetiku (viacnásobná apli-

Tab. 4 | Základné informácie o kombinácii naltrexón SR/bupropión SR

mechanizmus účinku	Duálny mechanizmus účinku ovplyvňuje v CNS dráhy súvisiace s reguláciou pocitu hladu, sýtosti a uspokojenia. Synergizmus kombinácie naltrexón SR (antagonista opioidných receptorov) a bupropión SR (mierny inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu v dopamínových oblastiach mozgu) vedie k potlačeniu chuti a potreby sa najesť. Súčasne ovplyvňuje aj zvýšenie výdaja energie. Ovplynenie centier odmeny vedie k zníženiu túžby dať si niečo dobrého. Bupropión SR vedie k miernemu poklesu hmotnosti, naltrexón SR pridaný k bupropiónu zvyšuje pokles hmotnosti.
klinický program	COR (Contrave Obesity Research) program, do 3. fázy klinického skúšania COR-I, COR-II a COR-Diabetes bolo zaradených 4 500 pacientov. Kombinácia naltrexón SR/bupropión SR viedla v týchto štúdiách, okrem poklesu hmotnosti a obvodu pásu, ku zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (priaznivé ovplyvnenie lipidového spektra, pokles glykémie, HbA _{1c} , inzulinémie nalačno, ovplyvnenie parametrov lipidového spektra, zníženie markerov chronického subklinického zápalu).
indikácia	Nadstavba ku nízkokalorickej diéte v kombinácii so zvýšenou pohybovou aktivitou pre dospelých pacientov starších ako 18 rokov s BMI ≥ 30 kg/m ² alebo pre dospelých pacientov s BMI ≥ 27 kg/m ² s prítomnosťou DM2T, DPL alebo s prítomnou dobre kontrolovanou AHT.
dávkovanie, zhodnotenie liečby	Maximálnej dávky 4 tbl/deň (1 tbl obsahuje 8 mg/90 mg naltrexón/bupropion) dosiahneme postupnou titráciou v priebehu 4 týždňov. Po 4 mesiacoch prehodnocujeme efekt liečby. Niektoré osoby nemusia na liečbu reagovať, liečbu v tomto prípade vysadzujeme. Ak je pokles hmotnosti $\geq 5\%$ (u pacientov s DM2T $\geq 3\%$) v liečbe pokračujeme a ďalšie prehodnotenie vykonáme po roku. Liečbu indikuje lekár, nie je hrazená z verejného zdravotného poistenia, plne ju hradí pacient
efekt na redukciu hmotnosti	Najvyšší efekt na redukciu hmotnosti bol pozorovaný pri kombinácii modifikácie životného štýlu s medikáciou (80 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti $\geq 5\%$ a 55 % dosiahlo pokles hmotnosti $\geq 10\%$). Od tejto kombináčnej antiobezitické liečby očakávame predovšetkým pokles telesnej hmotnosti (≥ 5 alebo $\geq 10\%$), a to aj v skupine pacientov s DM2T, u ktorých redukciu hmotnosti dosiahneme podstatne ťažšie. Významným faktom je aj udržanie zredukovanej telesnej hmotnosti, lebo obezity často zredukujú hmotnosť a následne priberú viac ako zredukovali.

Tab. 5 | Základné informácie liraglutid 3,0 mg

mechanizmus účinku	Agonista GLP1 receptora: redukcia hmotnosti je viac sprostredkovaná zníženou chuťou do jedla a zníženým príjmom energie ako zvýšeným výdajom energie. Dôležitý je najmä jeho kombinovaný efekt na komorbidity asociované s obezitou.
klinický program	Efekt liraglutidu 3,0 mg bol sledovaný v 4 štúdiách klinického programu Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence (SCALE) u obezity pacientov s DM2T (SCALE – Diabetes), u obezity pacientov s prediabetom (SCALE – Obesity and Prediabetes), u obezity pacientov so syndrómom spánkového apnoe (SCALE – Sleep Apnoea). Štúdia SCALE-Maintenance bola zameraná na prevenciu nárastu hmotnosti po redukcii hmotnosti.
dávkovanie, zhodnotenie liečby	Dávku liraglutidu zvyšujeme postupne v priebehu 5 týždňov. Začínáme dávkou 0,6 mg počas prvého týždňa, následne po týždňoch zvyšujeme dávku na 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg, až kým nedosiahneme dávku 3,0 mg. Pokiaľ pacient netoleruje zvýšenie dávky, eskaláciu môžeme odložiť o 7 dní. Liečbu ukončujeme, pokiaľ je pokles hmotnosti $< 4\%$ po 16 týždňoch liečby.
efekt na redukciu hmotnosti	SCALE – Diabetes: po 56 týždňoch došlo k 5,9%, 4,6% a 2,0% poklesu hmotnosti pre liraglutid 3,0 mg, 1,8 mg a placebo; 49,9 % (23,4 %) pacientov na 3,0 mg liraglutide zredukovalo viac $\geq 5,0$ (10 %) hmotnosti v porovnaní s 35,6 (14,4) % na nižšej dávke a 13,8 (4,3) % na placebe. obézni pacienti s prediabetom: jednoročná liečba liraglutidom 3,0 mg viedla k redukcii hmotnosti priemerne $8,4 \pm 7,3$ kg (-8,0 %) a v placebovej skupine priemerne $2,8 \pm 6,5$ kg (-2,6 %). SCALE-Maintenance: na liraglutide 3,0 mg došlo k poklesu hmotnosti o 6,2 %, na placebe o 0,2 %. SCALE – Sleep Apnoea: po 32 týždňoch došlo v skupine liečenej liraglutidom k signifikantnému poklesu hmotnosti, ako aj k redukcii AHI (apnoe-hypopnoe index).
nežiaduce udalosti	gastrointestinálne ťažkosti: nauzea, zvracanie, hnačka, obštipácia najmä pri iniciácii liečby, ale ich frekvencia a intenzita sa časom znižovala; akútne ochorenia žlčníka zvýšenie kludovej pulzovej frekvencie o 2–3 úderů/min so súčasným poklesom STK

kácia injekčne podávaných krátkodobo a dlhodobo účinných liekov).

Novou a vzrušujúcou oblasťou výskumu je genetika obezity. Príchod celogenómových asociačných štúdií (Genome Wide Association Studies – GWAS) urýchlil vývoj polygénneho výskumu obezity. V súčasnosti bolo identifikovaných prostredníctvom GWAS najmenej 75 lokusov súvisiacich s obezitou v rôznych etnických skupinách. Lepšie pochopenie ich vzťahu k obezite môže v konečnom dôsledku viesť k novým cieľom v oblasti vývoja liekov, k účinnejším stratégiám prevencie a nakoniec aj účinnejšej personalizovanej medicíne [17].

Mechanizmus účinku agonistov receptora GLP1 v liečbe obezity

GLP1 je inkretínový hormón vylučovaný L-bunkami tenkého čreva. Stimuluje produkciu inzulínu a inhibuje sekréciu glukagónu z pankreatických ostrovčekov glukózodependentným spôsobom, čo vedie k poklesu glykémie.

GLP1Ra (agonisty receptora glukagónu podobného peptidu 1) napodobňujú účinky natívneho GLP1 hormónu aktiváciou GLP1-receptora.

Randomizované klinické štúdie potvrdili, že GLP1Ra vedú k redukcii hmotnosti a glykémie u ľudí s nadváhou/obezitou, diabetikov aj nediabetikov.

GLP1-receptor sa nachádza v celom tele, sprostredkovoáva viacero fyziologických účinkov (pri liečbe obezity sú najdôležitejšie anorexigénne a inzulínotropné účinky). Predpokladá sa, že anorexigénny účinok aktivovaného receptora GLP1 pôsobí periférnym aj centrálnym mechanizmom [18].

Centrálna GLP1Ra môžu prechádzať hematoencefalickou bariérou a viazať sa v hypotalamických oblastiach, najmä v nucleus arcuatus a paraventriculárnom jadre. Nucleus arcuatus integruje a reaguje na sýtosť a hladové signály, vytvára počiatky centrálnej nervovej reakcie na poruchy v energetickej bilancii. Neuróny nucleus arcuatus obsahujú neuropeptid Y (NPY) a proteín príbuzný s agouti proteínom (agouti related protein – AgRP).

GLP1Ra prostredníctvom pôsobenia na neurónovej skupine orexigénneho NPY/AgRP vedú k uvoľneniu

gama-aminomaslovej kyseliny (GABA), čo môže viesť k zníženiu chuti do jedla.

Na periférnej úrovni GLP1Ra pôsobia na aferentné vagálne neuróny. GLP1Ra tiež spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, ale tento účinok sa nezdá byť absolútnou primárnou príčinou úbytku hmotnosti indukovaného GLP1Ra. Okrem toho sa predpokladá, že účinok redukcie hmotnosti po liečbe GLP1Ra je ovplyvnený znížením cirkulujúceho leptínu po úbytku hmotnosti vyvolanom GLP1Ra, čo môže viesť k ďalšiemu zvýšeniu anorexigénneho účinku. Dnes nemáme k dispozícii konzistentné dôkazy pre zmenu výdaja energie spôsobenej alteráciou pokojového metabolizmu alebo diétou indukovanej termogenézy. GLP1Ra zvyšujú pocit sýtosti, čo vedie k zníženému príjmu potravy a negatívnej energetickej bilancii s úbytkom hmotnosti [16]. V súčasnosti dostupné GLP1Ra sú exenatid, liraglutid, lixisenatid, albiglutid, dulaglutid a semaglutid, z ktorých všetky sú schválené na liečbu DM2T. Na liečbu obezity je v súčasnosti schválený (FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medicines Agency) len liraglutid 3,0 mg. Semaglutid sa momentálne nachádza už v 3. fáze klinického skúšania.

Semaglutid

Semaglutid je ľudský analóg GLP1 s 94% homológiou s natívnym GLP1, s podobnou štruktúrou ako liraglutid (je určený ako na liečbu pacientov s DM2T, tak aj obéznych pacientov nediabetikov). Oproti liraglutidu má tri dôležité modifikácie: substitúcia aminokyseliny v polohe 8 chráni semaglutid pred degradáciou dipeptidyl peptidázou 4 (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 zvýšili 3-násobne afinitu semaglutidu v porovnaní s liraglutidom a predĺžili biologický polčas semaglutidu na 165 hodín u ľudí (približne jeden týždeň), čo dovoľuje jeho injekčnú aplikáciu raz do týždňa. V porovnaní s prvou generáciou GLP1Ra, ktoré sa po-

Tab. 6 | Potenciálne antiobezitická v 3. fáze klinického skúšania. Upravené podľa [16]

	mechanizmu účinku	cieľová populácia
centrálne účinkujúce látky		
metylfenidát	inhibitor spätného vychytávania dopamínu	obézni dospelí
setmelanotid	MC4R agonista	obezita spôsobená deficitom receptora leptínu, deficitom POMC, raritnými genetickými ochoreniami*
tesofensín	inhibitor transportéra noradrenalinu, dopamínu a serotonínu	obezita – nie je registrovaný
periférne účinkujúce látky		
exenatid	GLP1Ra	obézni nediabetici hypotalamická obezita
liraglutid (3,0 mg)	GLP1Ra	obézne ženy s PCOS
semaglutid	GLP1Ra	obézni diabetici/nediabetici

GLP1Ra – receptorový agonista glukagónu podobného peptidu 1 MC4R – receptor melanokortínu 4 PCOS – syndróm polycystických ovárií
POMC – proopiomelanokortín

*POMC deficiencia, deficiencia leptínového receptora, Bardetov-Biedlov syndróm, Alströmov syndróm

dávajú raz/dvakrát denne dochádza k výraznému zlepšeniu kompliance a kvality života pacienta. Semaglutid vedie v závislosti od dávky k redukcii HbA_{1c}, ako aj hmotnosti u diabetikov. FDA (2017) a EMA (2018) schválili semaglutid v maximálnej dávke 1,0 mg podávaný subkutánne na liečbu diabetikov 2. typu, ale ešte nie je schválený na liečbu obezity [18].

V roku 2020 by mali byť ukončené štyri štúdie 3. fázy klinického skúšania (STEP 1–4). Podľa požiadaviek FDA by sme mali mať v roku 2023 výsledky kardiovaskulárnej štúdie Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity (SELECT).

Do štúdie by malo byť randomizovaných 17 500 účastníkov a bude porovnávať denné subkutánne injekcie semaglutidu s placebom počas 31–59 mesiacov u nediabetikov s nadhmotnosťou/obezitou s predchádzajúcim kardiovaskulárnym ochorením [19].

V roku 2018 boli publikované výsledky randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom a aktívnou látkou kontrolovanej, multicentrickej štúdie 2. fázy klinického skúšania. Štúdia prebiehala v ôsmich krajinách, zaradených bolo 957 (po 102–103 v aktívnych liečebných ramenách a 136 v skupine liečenej placebom) dospelých osôb (≥ 18 rokov), nediabetikov s BMI ≥ 30 kg/m². Prie-

Tab. 7 | Potenciálne antiobezitická v 2. fáze klinického skúšania. Upravené podľa [16]

	mechanizmu účinku	cieľová populácia
centrálne účinkujúce látky		
kanabidiol – orálny roztok	CB1R antagonista; 5-HT1-receptorový agonista	hyperfágia pri Pradera-Williho syndróme
setmelanotid	MC4R agonista	obezita u nediabetikov, pri Pradera-Williho syndróme
oxytocín (intranazálny)	agonista oxytocínového receptora	hypotalamická obezita obezita sarkopenická obezita hyperfágia pri Pradera-Williho syndróme
GSK1521498	inverzný agonista opioidných μ receptorov	obezita s prejedaním sa
lorkaserín	agonista receptorov 5-hydroxytryptamín-2C	prírastok hmotnosti pri odvykaní od fajčenia
periférne účinkujúce látky		
efpeglenatid (HM11260C)	GLP1Ra	obezita
exenatid	GLP1Ra	hypotalamická obezita
likofliglozín (LIK066)	SGLT1/2 inhibítor	obezita
kanagliflozín (JNJ-8431754)	SGLT2 inhibítor	nadmotnosť a obezita
HM12525A; JNJ-5111	duálny GLP1Ra/GCGR	závažná obezita
GT 001 - peptid YY (3–36), nazálna forma PYY 3–36	PYY 3–36 analóg	obezita
rhGH	agonista somatotropinového receptora	obezita u žien
BOTOX typ A (intražastrická injekcia)	blokátor uvoľňovania acetylcholínu v periférnych nervo- vých zakončeníach	obezita
tadalafil	PDE-5-inhibítor	obezita
sildenafil	PDE-5-inhibítor	obezita
amlexanox	stabilizátor žirných buniek, PDE-inhibítor	obezita
diazoxid-cholín CR	agoista K-kanálov	obezita pri Pradera-Williho syndróme
ISIS-FGFR4RX typ 4	4FGF R antagonista	obezita
RZL 012	aktivátor termogenézy v subkutánnom tukovom tkanive	obezita
kombinovaná liečba		
fentermín/topiramát ER	agonista adrenergického receptora antagonista AMPA receptora inhibitor karboanhydrázy agonista receptora GABA A	poruchy príjmu potravy
zonisamid-bupropion SR	modulátory Na-kanálov inhibitor karbonickej anhydrázy modulátor DA/SE transmisie	obezita
kanagliflozín/fentermín	SGLT2 inhibítor/agonista noradrenergických receptorov	obezita
dapagliflozín/exenatid	SGLT2 inhibítor/GLP1Ra	obezita
tesofensín/metoprolol	biogénny inhibitor vychytávania monoamínu/antagoni- sta beta-1-receptorov	obezita pri Pradera-Williho syndróme

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolepropionová kyselina **BOTOX** – botulotoxín **CBR1** – kanbinoidný receptor typ 1 **CR** – riadené uvoľňovanie **DA** – dopamín **FGF** – fibroblastový rastový faktor **GABA** – gamma aminomaslová kyselina **GCG R** – glukagónový receptor **GLP1Ra** – receptorový agonista glukagónu podobného peptidu **1 H** – histamín **HT1R** – hydroxytryptamín 1 receptor **K** – kálium **MC** – melanokortín **Na** – sodík **NAFLD** – nealkoholové tukovatenie pečene **PDE** – fosfodiesteráza **PWS** – Pradera-Williho syndróm **rhGH** – rekombinantný ľudský rastový hormón/recombinant human growth hormone **SE** – serotonín **SGLT** – sodíkovo-glukózový transportný proteín

merný vek bol 47 rokov, telesná hmotnosť 111,5 kg a BMI 39,3 kg/m². Pacienti boli randomizovaní v pomere 6 : 1 v každej aktívne liečenej skupine, napr. semaglutid (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg alebo 0,4 mg; iniciačná dávka bola 0,05 mg/deň, zvyšovaná každé 4 týždne) alebo liraglutid (3,0 mg; iniciačná dávka bola 0,6 mg/deň a každý týždeň bola zvyšovaná o 0,6 mg až do dávky 3,0 mg) alebo placebo (rovnaká dávka a zvyšovanie dávky ako v skupinách s aktívnou liečbou). Všetky medikamenty boli podávané raz denne subkutánne. Primárnym endpointom bolo percento poklesu hmotnosti v 52 týždni.

Priemerná strata hmotnosti bola -2,3 % v placebovej skupine oproti -6,0 % (0,05 mg), -8,6 % (0,1 mg), -11,6 % (0,2 mg), -11,2 % (0,3 mg) a -13,8 % (0,4 mg) pre skupiny užívajúce semaglutid. Pokles hmotnosti oproti placebo bol vo všetkých skupinách signifikantný ($p < 0,0010$). Priemerný pokles hmotnosti pre semaglutid $\geq 0,2$ mg bol signifikantne významný oproti liraglutidu (-13,8 % až -11,2 % oproti -7,8 %). Pokles hmotnosti ≥ 10 % sa vyskytol u 10 % účastníkov užívajúcich placebo oproti 37–65 % pacientov užívajúcich $\geq 0,1$ mg semaglutidu ($p < 0,0001$ oproti placebo). Všetky dávky semaglutidu boli všeobecne dobre tolerované, najčastejšie nežiaduce udalosti boli gastrointestinálne symptómy závislé od dávky, predovšetkým nevoľnosť (postupný ústup v priebehu štúdie), veľmi podobne ako u ostatných GLP1Ra. Liečba semaglutidom tiež indukovala zvýšenie priemernej pokojovej tepovej frekvencie približne 2–3 úderů/min v porovnaní s placebom [20].

Randomizovaná dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s dvojfázovým krížením skúmala efekt 12-týždňovej liečby semaglutidom (1-krát do týždňa, podávaný subkutánne, s eskaláciou dávky na 1,0 mg) u 30 obéznych osôb. V rámci štúdie boli hodnotené: celkový energetický príjem ad libitum, chuť do jedla, smäd, nevoľnosť, pocit pohody, kontrola jedenia, preferencia potravín, rýchlosť pokojového metabolizmu, telesná hmotnosť a zloženie tela. Semaglutid v porovnaní s placebom viedol po štandardizovaných raňajkách k nižšiemu príjmu energie počas obeda (-1255 kJ; $p < 0,0001$), počas nasledujúceho večera ($p = 0,4040$) a aj občerstvenia ($p = 0,0034$), čo viedlo k 24% zníženiu celkového príjmu energie počas celého dňa (-3036 kJ; $p < 0,0001$). Semaglutid oproti placebo viedol k zlepšeniu skóre supresie apetítu nalačno, zatiaľ čo hodnotenie prítomnosti nauzey bolo veľmi podobné. Semaglutid bol spojený s nižším pocitom hladu, s nižším „bažením“ po jedle, lepšou kontrolou jedenia a nižšou preferenciou potravín s vysokým obsahom tuku. Rýchlosť pokojového metabolizmu adjustovaná na chudú telesnú hmotnosť nevykazovala rozdiel medzi liečebnými ramedami. Semaglutid viedol k redukcii hmotnosti o 5,0 kg, predovšetkým redukcii telesného tuku. Po 12-týždňovej liečbe semaglutidom bol príjem energie ad libitum podstatne nižší v porovnaní s placebom, so zodpovedajúcou redukcii hmotnosti. Popri zníženom energetickom príjme, do úvahy prichádzajú aj ďalšie mechanizmy vedúce k redukcii hmotnosti semaglutidom – zníženie

chuti do jedla, lepšiu kontrolu jedenia, nižšia preferencia mastných, energeticky náročných potravín [21].

Štúdie so semaglutidom u diabetikov 2. typu ukázali, že redukcia hmotnosti sa v porovnaní s placebom hýbala od 3,6 do 5,7 kg. Obézni nediabetici dosiahli pokles hmotnosti o 11,6 %, tento úbytok hmotnosti bol o 5,5 % vyšší v porovnaní s úbytkom hmotnosti pri liečbe liraglutidom 3,0 mg v rovnakej štúdiu, čo veľmi silne favorizuje semaglutid [20].

V štúdiách zameraných na diabetikov a obéznych nediabetikov bol výskyt nežiadúcich udalostí pri podávaní liraglutidu, či semaglutidu veľmi podobný. Najčastejšie vyskytujúce sa nežiaducimi udalosťami boli gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, zvracanie, hnačka, obštipácia), ktoré boli mierne až stredne závažné (15–38 % pri placebe, 38–82 % pri semaglutide). Nevoľnosť pri užívaní semaglutidu, podobne ako pri liraglutide, bola väčšinou prítomná v titračnom období a časom sa znižovala [18].

Multifunkčné peptidy v liečbe obezity a prevencii diabetes mellitus

Zdá sa, že terapia obezity jednou účinnou látkou príliš nefunguje. Máme veľa vedomostí o tom, že cirkulujúce črevné hormóny výrazným spôsobom kontrolujú pocit sýtosti a telesnú hmotnosť. Na dosiahnutie podstatného úbytku hmotnosti, ale najmä dlhodobého udržania zredukovanej hmotnosti sa však musíme súčasne zamerať na dve alebo aj viac „anorektických“ ciest. Pri pohľade na predklinické a klinické skúšanie je zrejme, že personalizovaná liečba DM2T alebo obezity bude v ďalšom smerovať k vývoju multifunkčných peptidov – duálnych, resp. 3-násobných (možno aj 4-násobných) agonistov, ktoré reprezentujú viac ako jednu farmakologickú aktivitu. Možnosti kombinácie ďalších peptidov s GLP1 zahŕňajú glukagón (GCG), glukózo-dependný inzulínotropný peptid (GIP), cholecystokinín B (CCKB) a peptid podobný glukagónu 2 (GLP2). Výskum je naďalej pri duálnych agonistoch GLP1-GIP a GLP1-GCG. Pri duálnych agonistoch GLP1-GCG anorektický efekt agonizmu GLP1 pôsobí synergicky s glukagónom, ktorý zvyšuje energetický výdaj a výsledkom je vyššia redukcia hmotnosti. Od duálnych agonistov očakávame pravdepodobne väčší efekt na redukciiu hmotnosti u obéznych diabetikov ako od čistých GLP1Ra. Ďalším príkladom je duálny agonista GLP1-CCKB, pri ktorom pridanie CCKB agonistu ku GLP1 obmedzuje hyperglykemický účinok glukagónu, zlepšuje citlivosť na inzulín, vedie k zlepšeniu funkcie B-buniek pankreasu (prevencia progresie DM2T), ako aj ku redukcii hmotnosti [22,23].

Tieto príklady ilustrujú, ako môže pridanie ďalšieho peptidu k bežnému efektu GLP1 viesť k individualizovanejšiemu liečebnému riešeniu s vyššou účinnosťou.

V literatúre sú zmienky aj o 3-agonistoch inkretínu (GLP1-GIP-GCG) so silnými antiobezitickými a antidiabetickými účinkami. Zlepšenie metabolického syndrómu bolo sledované v štúdiu s 3-agonistami, ktorá porovnávala ich efekt u myších samcov oproti samičkám (obezita

bola indukovaná diétou). Efekt 3-agonistov ovplyvnil metabolický syndróm u samčiek, zatiaľ čo metabolický efekt u samičiek sa nepotvrdil [20]. Ďalšia práca však potvrdzuje, že 3-agonisty viedli ku zlepšeniu obezity, steatohepatitídy a dyslipidémie u samic myší [24].

Dokonca sa môžeme dočítať aj o multifunkčných peptidoch zameraných na 4 rôzne receptory, čo je chemicky uskutočniteľné, ale zatiaľ iba v počiatočných fázach predklinického výskumu [22,23].

Multifunkčné peptidy môžu chemicky predstavovať hybrid dvoch (alebo viacerých) peptidov (peptidy sú navzájom spojené ako moduly alebo prepojené linkerom) alebo chiméry, pri ktorých je druhý peptid „dizajnovaný“ na existujúcu peptidovú kostru (schéma 2) [22].

Záver

Podľa súčasných štatistických údajov pochádzajúcich z celého sveta je veľmi malá pravdepodobnosť, že by miera obezity klesala, práve naopak neustále relatívne rýchlo narastá skupina pacientov s III. stupňom obezity ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Obezita je v klinickej praxi nedostatočne liečená, dôvodom je aj to, že v mnohých krajinách nie je považovaná za chronickú celoživotnú chorobu, čím sa upiera pacientom právo na reálnu pomoc. Dôvodom by malo byť najmä to, že obezita generuje ďalšie chronické ochorenia, a to nielen kardiometabolické (DM2T, AHT, adipozopatická dyslipidémia, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, poruchy srdcového rytmu), ale aj nádorové a neurodegeneratívne (Alzheimerova a Parkinsonova choroba). V súčasnosti nám chýba ako primárna, tak aj sekundárna prevencia obezity s následnou kuratívou. Iba 1 % obéznych pacientov dostane reálnu pomoc pri manažmente obezity a ešte dôležitejšom manažmente udržania už zredukovanej hmotnosti (diétne a režimové opatrenia, kognitívno-behaviorálna terapia, farmakoterapia, bariatrická/metabolická chirurgia) [25].

Prevencia rozvoja nadhmotnosti a obezity je prevenciou rozvoja mnohých ochorení (podľa výstupov z Obesity Week 2016 v New Orleans bolo zdefinovaných 236 komplikácií obezity).

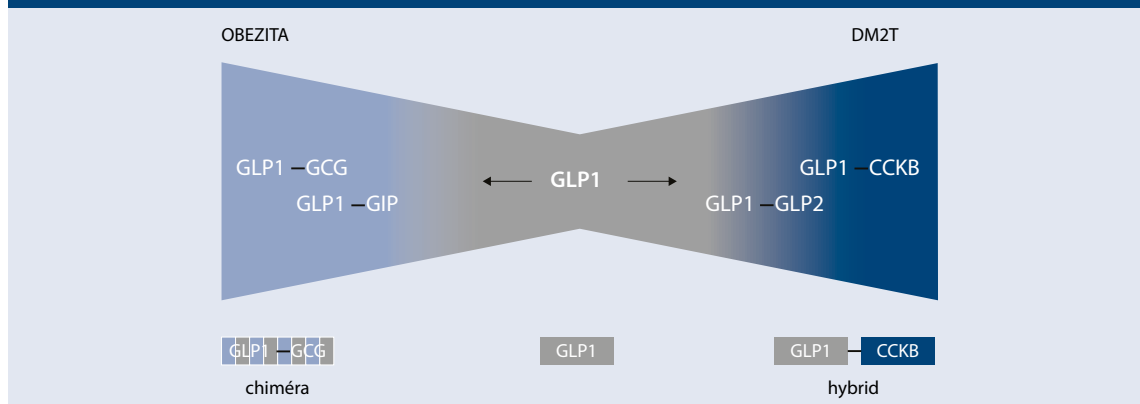
V klinickej praxi by sme v najbližšej budúcnosti určite mali prejsť z paradigmy centrovanej na manažment komorbidít na paradigmu zameranú na manažment obezity.

Zdá sa však, že farmakoterapia obezity jedinou účinnou látkou príliš nefunguje. Na dosiahnutie podstatného úbytku hmotnosti, ale najmä dlhodobého udržania zredukovanej hmotnosti sa musíme súčasne zamerať na dve alebo aj viac „anorektických“ ciest. Pri pohľade na predklinické a klinické skúšanie je zrejmé, že personalizovaná liečba DM2T alebo obezity bude v ďalšom smerovať k vývoju multifunkčných peptidov – duálnych resp. 3-násobných (možno aj 4-násobných) agonistov, ktoré reprezentujú viac ako jednu farmakologickú aktivitu.

Literatúra

1. Obesity and overweight. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.
2. le Roux CW, Chubb B, Nørtoft E et al. Obesity and healthcare resource utilizations: results from Clinical Practice Research Database (CPRD). *Obes Sci Pract* 2018; 4(5): 409–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/osp4.291>>.
3. Smatana M, Pažitný P, Kandilaki D et al. Slovakia: Health system review. *Health Syst Transit* 2016; 18(6): 1–210. Dostupné z WWW: <<http://www.healthobservatory.eu>>.
4. Fábryová L. Súčasná situácia v manažmente obéznych pacientov na Slovensku. Koncept národného komplexného manažmentu obezity v Slovenskej republike. *Forum Diab* 2018; 7(2): 89–97.
5. Avdičová M et al. Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR. RUVZ so sídlom v Banskej Bystrici za podpory WHO – regionálnej úradovne v Kodani. 2012. ISBN 978–80- 971096–0-8.
6. Tichá L, Regecová V, Šebeková K et al. Prevalence of overweight/obesity among 7-year-old children-WHO Childhood Obesity Surveillance Initiative in Slovakia, trends and differences between selected European countries. *Eur J Pediatr* 2018; 177(6): 945–953. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-018-3137-7>>.
7. Currie C, Zanotti C, Morgan A et al. Social determinants of health and well-being among young people: Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. WHO Regional Office for Europe: Copenhagen 2012 (Health Policy for Children and Adolescents, No. 6). Dostupné z WWW: <<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.-health-behaviour-in-school-aged-children-hbsc-study>>. ISBN 978 92 890 1423 6.

Obr. 2 | Multifunkčné peptidy v manažmente DM2T alebo obezity. Upravené podľa [19]



CCKB – cholecystokinín B GCG – glukagón GIP – glukózo-dependný inzulinotropný peptid GLP1/2 – glukagónu podobný peptid 1/2

8. Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. European Guideline for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8(6): 402–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000442721>>.
9. Xia Y, Kelton CM, Guo JJ et al. Treatment of obesity: pharmacotherapy trends in the United States from 1999 to 2010. *Obesity* (Silver Spring) 2015; 23(8): 1721–1728. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.21136>>.
10. Ganguly R, Tian Y, Kong SX et al. Persistence of newer anti-obesity medications in a real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 348–356. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.017>>.
11. Fábryová Ľ. Weight Loss Pharmacotherapy of Obese Non-Diabetic and Type 2 Diabetic Patients. *J Obes Weight Loss Ther* 2015; 5: 277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2165-7904.1000277>>.
12. Fábryová Ľ. Účinnosť a bezpečnosť moderných antiobezitík: najnovšie dôkazy a manažment pacientov. *Interná Med* 2016; 16(11): 447–454.
13. Fábryová Ľ. Manažment obézneho pacienta. In: Martinka E et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Facta Medica* 2018; 2(Suppl 1): 5–153.
14. Patel DK., Stanford FC. Safety and tolerability of new generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med* 2018; 130(2): 173–182. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2018.1435129>>.
15. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1411(1): 106–119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13542>>.
16. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism* 2019; 92: 170–192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010>>.
17. Valsamakis G, Konstantakou P, Mastorakos G. New Targets for Drug Treatment of Obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2017; 57: 585–605. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104735>>.
18. Christensen RM, Juhl RC, Torekov SS. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug Saf* 2019; 2019. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7>>.
19. [ClinicalTrials.gov]. Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT). NCT03574597. 2019. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>>.
20. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392(10148): 637–649. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31773-2)>.
21. 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>>.
22. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today* 2015; 20(1): 122–128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>>.
23. Sadry S, Drucker D. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(7): 425–433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.47>>.
24. Jall S, Sachs S, Clemmensen C et al. Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, and dyslipidemia in female mice. *Molecular Metabolism* 2017; 6(5): 440–446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2017.02.002>>.
25. Kahan S, Manson JE. Obesity Treatment, Beyond the Guidelines Practical Suggestions for Clinical Practice. *JAMA* 2019; 321(14): 1349–1350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.2352>>.