



# ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RETATRUTYDU NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH FAZY I I II

Analysis of the safety profile of retatrutide  
based on phase I and II clinical trials



Kinga Brzdęk, Michał Brzdęk

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

Kinga Brzdęk –  0009-0009-2339-8684

Michał Brzdęk –  0000-0002-1180-9230

## Streszczenie

Otyłość stanowi narastający problem dla zdrowia publicznego na całym świecie. Wymaga to opracowania i wdrożenia nowych, skuteczniejszych strategii interwencyjnych. Obecnie prowadzone badania nad nowymi metodami farmakoterapii w leczeniu otyłości dostarczają obiecujących wyników. Najnowszym osiągnięciem w tej dziedzinie jest retatrutyd, będący potrójnym agonistą receptorów glukozozależnego peptydu insulinotropowego, glukagonopodobnego peptydu oraz glukagonu. Praca ta ma na celu szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa retatrutytu na podstawie dostępnych badań klinicznych fazy I oraz II. Retatrutyd wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Wyniki wstępnych badań są obiecujące, co stanowi motywację do dalszego pogłębiania wiedzy na temat tego leku. Pomimo obiecujących rezultatów, niezbędne jest kontynuowanie badań w celu dokładniejszego zrozumienia mechanizmów działania trójągonistów oraz oceny ich długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. Takie badania będą kluczowe do planowania spersonalizowanych strategii terapeutycznych oraz optymalizacji ich klinicznej użyteczności w różnych grupach pacjentów.

## Abstract

Obesity represents an escalating global public health concern, necessitating the development and implementation of new, more effective intervention strategies. Ongoing research into novel pharmacological treatments for obesity is yielding promising results. The latest advancement in this field is retatrutide, a triple agonist targeting the receptors for glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, and glucagon. This study aims to provide a detailed analysis of the safety profile of retatrutide based on data from available phase I and II clinical trials. Retatrutide demonstrated a favorable safety profile, with gastrointestinal symptoms being the most commonly reported adverse effects. These preliminary findings are promising and warrant further investigation. Although the results are encouraging, further research is needed to elucidate the mechanisms of action of triple agonists and assess their long-term efficacy. Such studies will be crucial for guiding personalized therapeutic strategies and optimizing their clinical utility across various patient groups.

**Słowa kluczowe:** otyłość; retatrutyd; agonści wieloreceptorowi

**Keywords:** obesity; retatrutide; multireceptor agonists

DOI 10.53301/lw/197354

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.10.2024

Zaakceptowano do druku: 13.12.2024

**Autor do korespondencji:**

Kinga Brzdęk

Klinika Chorób Zakaźnych WSzZ, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Jana Kochanowskiego,  
ul. IX Wieków Kielc 19A, 25-317 Kielce  
e-mail: brzdekinga@gmail.com

## Wstęp

Otyłość, według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), to nadmierne lub nieprawidłowe gromadzenie się tłuszczu, które niekorzystnie wpływa na zdrowie. W diagnostyce otyłości stosuje się wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI). Wartość BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> świadczy o nadwadze, natomiast wartość  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> – o otyłości [1].

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez WHO, w 2022 roku jedna na osiem osób na świecie żyła z otyłością. Według tego samego raportu aż 2,5 miliarda (43%) dorosłych ludzi na świecie miało nadwagę, a wśród nich 890 milionów (16%) – otyłość. Dane z populacji pediatrycznej również są bardzo niepokojące. W porównaniu z rokiem 1990 częstość występowania otyłości wśród nastolatków wzrosła czterokrotnie. Co więcej, w 2022 roku ponad 390 milionów dzieci i młodzieży w wieku 5–19 lat miało nadwagę, w tym 160 milionów otyłość [2]. W Polsce według Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) 21% dorosłych choruje na otyłość, a 38% ma nadwagę. Natomiast w polskiej populacji pediatrycznej nadwagę lub otyłość ma 12,2% chłopców oraz 10% dziewczynek [3].

Dane z 2023 roku, zawarte w Światowym Atlasie Otyłości, sugerują, że w 2035 roku 4 miliardy ludzi będzie zmagać się z nadwagą lub otyłością. Aż 51% populacji dorosłych będzie miało nadwagę, z czego 24% – otyłość. Wzrost częstości występowania otyłości będzie najbardziej dramatyczny wśród dzieci i młodzieży. Odsetek otyłych chłopców na świecie zwiększy się w latach 2020–2035 z 10% do 20%, a odsetek dziewcząt – z 8% do 18% [4].

Otyłość jest przewlekłą chorobą, która nie ustępuje samoistnie i ma skłonność do nawrotów. Jeśli nie jest leczona, może prowadzić do wielu powikłań, głównie chorób sercowo-naczyniowych. Nadmiar tkanki tłuszczowej w organizmie przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u 60–70% osób. Ponadto około 80% chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ma podwyższoną masę ciała. Nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa odgrywa również istotną rolę w patogenezie udarów mózgu – szacuje się, że odpowiada za 64% przypadków udarów niedokrwiennych i 24% udarów krwotocznych. Co więcej, ryzyko żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej wzrasta 2–3-krotnie. Nadmierna masa sprzyja także rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów, w tym stawów kręgosłupa, a także obturacyjnego bezdechu sennego, wysiłkowego nietrzymania moczu oraz cukrzycy typu 2 [5]. Według danych Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) osoby z nadwagą i otyłością żyją średnio o cztery lata krócej w porównaniu z tymi, które mają prawidłową masę ciała. Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko zgonu o 22–91%, co wskazuje na ich większe znaczenie kliniczne niż wcześniej sądzono. Szacuje się, że w USA jedna na sześć osób umiera z powodu powikłań związanych z nadwagą lub otyłością [6].

Zgodnie z wytycznymi American Association of Clinical Endocrinologists oraz American College of Endocrinology, w leczeniu otyłości wyróżnia się trzy kluczowe stra-

tegie: modyfikację stylu życia (w tym dietę), leczenie farmakologiczne oraz interwencje chirurgiczne. Podstawą terapii jest modyfikacja stylu życia, obejmująca kontrolę nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej oraz wsparcie emocjonalne i motywacyjne. Takie postępowanie powinno być zalecane wszystkim pacjentom z nadwagą lub otyłością. W przypadku braku zadowalających efektów rekomenduje się wprowadzenie farmakoterapii lub leczenia bariatrycznego [7].

W ostatnich latach opracowano wiele metod leczenia otyłości, w tym różne podejścia farmakologiczne. Jednym z obiecujących leków jest retatrutyd (RTT) – potrójny agonista receptorów glukozależnego peptydu insulinotropowego (GIP), glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) oraz glukagonu. Obecnie trwają liczne badania mające na celu dokładniejszą ocenę jego skuteczności oraz bezpieczeństwa. Jeśli ich wyniki okażą się pozytywne, RTT może uzyskać nowe wskazania terapeutyczne, co miałyby istotne znaczenie dla pacjentów z otyłością.

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest porównanie wyników badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania RTT. Przeprowadzona analiza umożliwi ocenę ewentualnych różnic w profilu bezpieczeństwa tego leku w różnych warunkach badawczych, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia jego potencjalnych korzyści i ograniczeń w kontekście terapii otyłości.

## Metodologia

W celu dokładnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania RTT dokonano szczegółowego przeglądu literatury, bez ograniczeń dotyczących czasu publikacji, języka czy typu badania. Wyszukiwania przeprowadzono w bazach danych takich jak PubMed, IEEE Xplore, ScienceDirect oraz Google Scholar, przy użyciu następujących słów kluczowych: „retatrutide”, „retatrutide and obesity”, „triple GIP, glucagon and GLP-1 receptor agonists”.

Kryteria włączenia obejmowały badania dotyczące przynajmniej jednego z następujących tematów: retatrutyd, otyłość, potrójni agonisci receptorów GIP, GLP-1 i glukagonu. Kryteriami wykluczenia były publikacje nierecenzowane, zdublowane lub niezwiązane z tematem.

W wyniku wstępnej selekcji zidentyfikowano 122 publikacje, które poddano dalszej weryfikacji. Proces selekcji obejmował usunięcie duplikatów, szczegółową analizę oraz wybór najbardziej adekwatnych prac. Ostatecznie, po zastosowaniu kryteriów wykluczenia, do analizy zakwalifikowano 25 publikacji. Wybrane artykuły obejmowały różne rodzaje badań, w tym badania kliniczne, metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, dostarczając kompleksowych danych na temat omawianego zagadnienia.

## Dyskusja

### Aktualne podejście do terapii otyłości

Wszystkim pacjentom z otyłością należy zalecać zmianę diety i zwiększenie aktywności fizycznej. W przypadkach,

gdy takie działania nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, warto rozważyć włączenie leczenia farmakologicznego. W ostatnich latach Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła kilka leków do leczenia otyłości: fenterminę do krótkoterminowego leczenia otyłości oraz pięć leków do stosowania długoterminowego (orlistat, fentermina z topiramatem, bupropion z naltreksonem, liraglutyd oraz semaglutyd) [8]. W badaniu fazy III, trwającym 28 tygodni, oceniającym skuteczność połączenia naltreksonu i bupropionu, wykazano średnią redukcję masy ciała o 5,7% w grupie badawczej, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo [8, 9]. W innym badaniu fazy III, analizującym wpływ liraglutynu na redukcję masy ciała, odnotowano spadek masy ciała o 5,7% w grupie badawczej, w porównaniu z 1,6% w grupie placebo [8, 10]. Semaglutyd jako pierwszy lek stosowany w badaniach fazy III pozwolił osiągnąć dwucyfrową redukcję masy ciała – w badaniu STEP-1 odnotowano średni spadek o 14,9% [8, 11]. Najnowszym lekiem jest tirzepatyd, który wykazał najwyższą skuteczność – w badaniu fazy III, trwającym 88 tygodni, redukcja masy ciała wyniosła średnio 25,3% [8, 12].

Głównym celem farmakoterapii otyłości jest zmniejszenie ryzyka powikłań oraz korzystny wpływ na już istniejące schorzenia. Obecnie jedynie semaglutyd ma udowodniony korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, co zostało potwierdzone w badaniu SELECT [8, 13].

Należy jednak podkreślić, że najskuteczniejszą metodą leczenia otyłości pozostaje chirurgia bariatryczna i metaboliczna. W zaleceniach American Association of Clinical Endocrinologists i American College of Endocrinology zawarto zwięzły algorytm postępowania, w którym wybór optymalnej metody leczenia jest uzależniony od BMI oraz obecności chorób towarzyszących [7]. U osób z BMI przekraczającym 27 kg/m<sup>2</sup> oraz powikłaniami otyłości, takimi jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowo-lipidowej, choroba wieńcowa czy obturacyjny bezdech senny, należy rozważyć leczenie farmakologiczne. Jest ono również zalecane u osób z BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>, niezależnie od obecności chorób współistniejących. Operacje bariatryczne prowadzą do istotnej i trwałej utraty masy ciała oraz poprawy w zakresie schorzeń związanych z otyłością u większości pacjentów. W analizie obejmującej 161 756 osób średnia redukcja BMI po pięciu latach od operacji wynosiła od 12 do 17 jednostek, przy 30-dniowej śmiertelności na poziomie 0,08% oraz ogólnej śmiertelności pooperacyjnej 0,31% [14].

#### Mechanizm działania retatrutytu

Retatrutyd jest agonistą receptorów GIP, GLP-1 oraz glukagonu. GLP-1 to hormon inkretynowy wydzielany przez układ pokarmowy, który stymuluje komórki beta trzustki do produkcji insuliny. Receptory GLP-1 znajdują się w sercu, nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym, a także w płucach, przewodzie pokarmowym oraz trzustce. Badania wykazały, że GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka zarówno po posiłku, jak i na czczo, a także wpływa na rozłożenie mięśni żołądka, co pozwala na jego większe rozciągnięcie. W rezultacie prowadzi to do obniżenia stężenia glukozy we krwi po posiłku oraz wywiera korzystny wpływ metaboliczny na organizm [15].

Drugim celem działania RTT jest receptor GIP, który znajduje się głównie w komórkach beta trzustki oraz ośrodkowym układzie nerwowym [16]. GIP działa synergistycznie z GLP-1, wpływa na metabolizm tłuszczu poprzez wspieranie lipogenezy, a także wspomaga transport kwasów tłuszczowych do adipocytów. Dodatkowo hamuje motorykę żołądka [17]. Zarówno GLP-1, jak i GIP mają właściwości inkretynowe, co oznacza, że stymulują wydzielanie insuliny w odpowiedzi na obecność glukozy. Gdy stężenie glukozy jest niskie, GLP-1 oraz GIP nie wpływają znacząco na stężenie insuliny [18]. Poprzez spowolnienie opróżniania żołądka oraz działanie na ośrodek sytości, oba hormony pośrednio przyczyniają się do redukcji tkanki tłuszczowej.

Trzecim receptorem, na który oddziałuje RTT, jest receptor dla glukagonu. Receptory te zlokalizowane są w wątrobie, nerkach, nadnerczach, śledzionie, a także w ośrodkowym układzie nerwowym. Glukagon to hormon peptydowy, który odgrywa kluczową rolę w regulacji stężenia glukozy we krwi. Jest wydzielany przez komórki alfa trzustki w odpowiedzi na obniżoną glikemię. Hormon ten stymuluje procesy takie jak lipoliza, glukoneogeneza i glikogenoliza, co prowadzi do podwyższenia stężenia glukozy we krwi. Działa przeciwnie do insuliny. Ponadto glukagon wpływa na inne tkanki, zwiększając katabolizm białek i uwalniając aminokwasy do krwi [19]. Działając na te trzy receptory, RTT naśladuje naturalne hormony organizmu, co umożliwia regulację stężenia glukozy we krwi oraz wywiera korzystny efekt metaboliczny [20].

#### Badania *in vitro* oraz badania przedkliniczne nad retatrutydem

Retatrutyd, znany także jako LY3437943, jest nowym środkiem farmakologicznym opracowanym przez firmę Eli Lilly, przeznaczonym do terapii otyłości. W odróżnieniu od wcześniejszych generacji leków o podobnym przeznaczeniu, oddziałuje na trzy receptory: GIP, GLP-1, glukagonowy. Pierwszym etapem oceny nowego związku były badania *in vitro* nad jego działaniem. Wyniki opublikowane w 2019 roku wykazały, że RTT efektywnie pobudza syntezę glukozy w hepatocytach, w sposób zbliżony do endogennego działania glukagonu w ludzkich modelach komórkowych. Ponadto, podobnie jak naturalne hormony GIP oraz GLP-1, RTT skutecznie inicjuje lipolizę w adipocytach [21, 22].

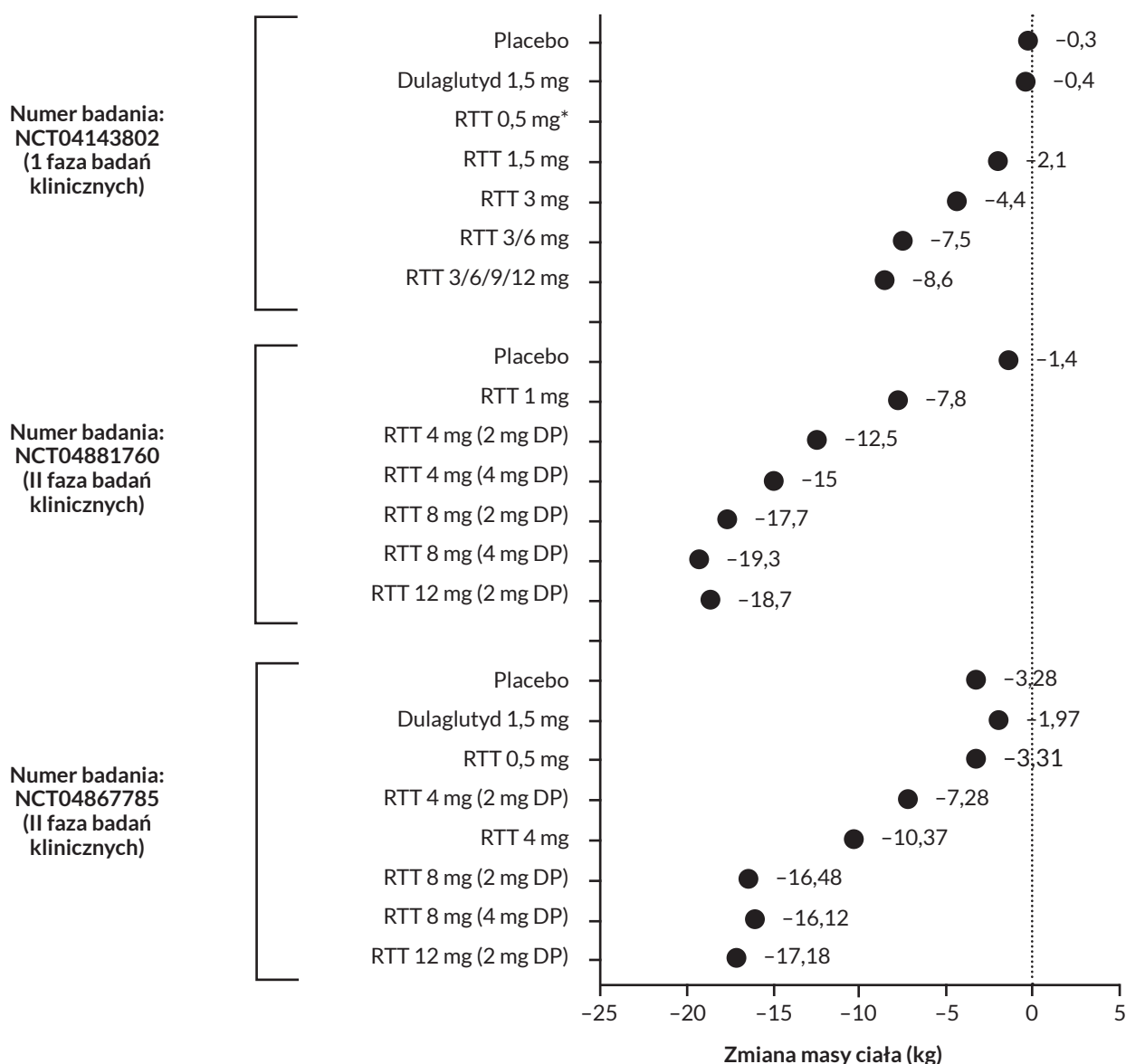
W 2018 roku opublikowano pierwsze badania oceniające wpływ RTT na gryzonie. Potwierdziły one potrójne działanie agonistyczne wobec receptorów GIP, GLP-1, glukagonowego [21, 23, 24]. W jednym z nich dokonano także analizy wpływu RTT na masę ciała, skład ciała, metabolizm energetyczny oraz stłuszczenie wątroby. Wyniki pokazały, że podawanie tego leku powodowało spadek masy ciała oraz zmniejszone spożycie kalorii, przy czym efekty te były zależne od dawki (maksymalnie zmiana masy ciała w czasie trwania badania sięgała do 59,7%). Myszy traciły głównie tkankę tłuszczową, przy minimalnym wpływie na masę mięśniową. Przykładowo w grupie otrzymującej 30 mg RTT masa tłuszczowa zmniejszyła się o 86,8%, a masa beztłuszczowa o 31,1% w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowano również obniżenie stężenia glukozy i insuliny we krwi, co sugeruje potencjalną poprawę kontroli glikemii i wrażliwości na insulinę [25].

W 2022 roku przeprowadzono badanie porównujące skuteczność tirzepatytu i RTT w redukowaniu masy ciała u myszy z otyłością. Tirzepatyd, będący pierwszym podwójnym agonistą receptorów GLP-1 oraz GIP, spowodował redukcję masy ciała o 21,2%. Natomiast RTT, podawany codziennie w dawce 10 nmol/kg doprowadził do spadku masy ciała o 36,9%, czemu towarzyszyło znaczne zmniejszenie spożycia kalorii [21].

#### Badanie kliniczne I fazy NCT04143802

W następstwie obiecujących wyników badań przeprowadzonych *in vitro* oraz na zwierzętach podjęto decyzję o rozpoczęciu badania klinicznego fazy I (NCT04143802) [26]. Celem tego badania była ocena działań niepożądanych leku LY3437943 u pacjentów z cukrzycą typu 2. W ramach protokołu badawczego zostały przeprowadzone analizy krwi w celu zbadania farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych właściwości badanego preparatu,

a także jego wpływu na organizm. Uczestnicy badania zostali losowo przypisani do grup otrzymujących podskórne iniekcje LY3437943, dulaglutytu bądź placebo, w celu umożliwienia porównania efektów działania badanej substancji w odniesieniu do terapii kontrolnych. Do badania zostali włączeni pacjenci z cukrzycą trwającą co najmniej 3 miesiące, hemoglobiną glikowaną ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 7,0\%$  i  $\leq 10,5\%$ , leczeni dietą lub metforminą, ze stałą masą ciała od 3 miesięcy, z BMI między 23 kg/m<sup>2</sup> a 50 kg/m<sup>2</sup>. W badaniu wzięło udział 72 ochotników, którym podawano placebo, dulaglutyd lub RTT. Ukończyło je tylko 42 pacjentów, co było w dużej mierze związane z pandemią COVID-19. Spośród 72 uczestników połowę (37 osób) stanowiły kobiety, ich średni wiek wynosił 58 lat, a średnie BMI 32 kg/m<sup>2</sup>. Wyniki badań klinicznych fazy I wykazały, że RTT istotnie zredukował dobowe stężenie glukozy we krwi do  $-4,4$  mmol/L oraz do  $-1,9\%$  stężenie  $HbA_{1c}$  w trzech grupach pacjentów otrzymujących najwyższe dawki tego leku. Średnie ciśnienie skurczowe



DP – dawka początkowa; RTT – retatrutyd

\* Ze względu na ograniczenia związane z pandemią COVID-19 żaden uczestnik nie ukończył badania

**Rycina 1.** Zmiany masy ciała w zależności od badanego leku i jego dawki w badaniach klinicznych NCT04143802, NCT04881760 i NCT04867785

**Tabela 1.** Profil bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych fazy I i II

| Badanie                 | Podgrupa                     | Co najmniej 1 ZN<br>n (%) | Poważne ZN<br>n (%) | ZN prowadzące<br>do odstawienia<br>leku<br>n (%) | Zgon<br>n (%)    |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------------------------|------------------|
| <b>NCT04867785 [21]</b> | Placebo (n = 45)             | 28 (62)                   | 3 (7)               | 2 (4)                                            | 0                |
|                         | RTT 0,5 mg (n = 47)          | 26 (55)                   | 3 (6)               | 1 (2)                                            | 0                |
|                         | RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 23)  | 13 (57)                   | 1 (4)               | 0                                                | 0                |
|                         | RTT 4 mg (n = 24)            | 19 (79)                   | 2 (8)               | 1 (4)                                            | 0                |
|                         | RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 26)  | 19 (73)                   | 2 (8)               | 3 (12)                                           | 0                |
|                         | RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 24)  | 17 (71)                   | 1 (4)               | 4 (17)                                           | 0                |
|                         | RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 46) | 35 (75)                   | 2 (4)               | 7 (15)                                           | 0                |
|                         | Dulaglutyd 1,5 mg (n = 46)   | 31 (67)                   | 1 (2)               | 1 (2)                                            | 0                |
|                         | <b>Cała grupa (n = 281)</b>  | <b>188 (67)</b>           | <b>15 (5)</b>       | <b>19 (7)</b>                                    | <b>0</b>         |
| <b>NCT04881760 [20]</b> | Placebo (n = 70)             | 49 (70)                   | 3 (4)               | 0                                                | 0                |
|                         | RTT 1 mg (n = 69)            | 58 (84)                   | 3 (4)               | 5 (7)                                            | 0                |
|                         | RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 33)  | 24 (73)                   | 0                   | 2 (6)                                            | 0                |
|                         | RTT 4 mg (4 mg DP) (n = 33)  | 28 (85)                   | 2 (6)               | 3 (9)                                            | 1 (3)            |
|                         | RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 35)  | 28 (80)                   | 1 (3)               | 5 (14)                                           | 0                |
|                         | RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 35)  | 33 (94)                   | 2 (6)               | 2 (6)                                            | 0                |
|                         | RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 62) | 57 (92)                   | 2 (3)               | 10 (16)                                          | 0                |
|                         | <b>Cała grupa (n = 337)</b>  | <b>277 (82)</b>           | <b>13 (4)</b>       | <b>27 (8)</b>                                    | <b>1 (&lt;1)</b> |
| <b>NCT04143802 [19]</b> | Placebo (n = 15)             | 8 (53)                    | 1 (7)               | 0                                                | 1 (7)            |
|                         | Dulaglutyd 1,5 mg (n = 5)    | 3 (60)                    | 1 (20)              | 0                                                | 0                |
|                         | RTT 0,5 mg (n = 9)           | 3 (33)                    | 1 (11)              | 1 (11)                                           | 0                |
|                         | RTT 1,5 mg (n = 9)           | 5 (56)                    | 1 (11)              | 2 (22)                                           | 0                |
|                         | RTT 3 mg (n = 11)            | 5 (46)                    | 0                   | 0                                                | 0                |
|                         | RTT 3/6 mg (n = 11)          | 9 (82)                    | 0                   | 0                                                | 0                |
|                         | RTT 3/6/9/12 mg (n = 12)     | 11 (92)                   | 0                   | 1 (9)                                            | 0                |
|                         | <b>Cała grupa (n = 72)</b>   | <b>44 (61)</b>            | <b>5 (7)</b>        | <b>4 (6)</b>                                     | <b>1 (1)</b>     |

DP – dawka początkowa; RTT – retatrutyd; ZN – zdarzenie niepożądane

wykazało ogólną tendencję spadkową względem wartości początkowych w grupach otrzymujących LY3437943, ze spadkiem 12 mmHg. Niewielką tendencję spadkową odnotowano także w przypadku ciśnienia rozkurczowego, które obniżyło się o ok. 2 mmHg. Ponadto odnotowano zależne od wielkości dawki obniżenie masy ciała do -8,6 kg, przy czym najistotniejsza redukcja masy ciała wystąpiła w grupie przyjmującej wzrastające dawki leku, kolejno 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg. Zmniejszenie masy ciała w zależności od dawki przedstawiono na rycinie 1.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 33 (63%) spośród 52 uczestników otrzymujących LY3437943, trzech (60%) z pięciu uczestników otrzymujących dulaglutyd w dawkach 1,5 mg oraz u ośmiu (53%) z 15 uczestników z grupy placebo. Ponadto 23 (44%) z 52 uczestników otrzymujących LY3437943 zgłosiło zdarzenia niepożądane uznane za powiązane z badanym leczeniem. Odsetek takich zdarzeń niepożądanych wzrastał wraz ze zwiększaniem dawki leku.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z układem pokarmowym były biegunka i nudności. Zdarzenia te odnotowano u dziewięciu (33%) uczestników z grupy placebo, 12 (60%) z grupy otrzymującej dulaglutyd oraz u 24 (46%) z grupy otrzymującej LY3437943. W całym badaniu czterech (6%) uczestników przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożąda-

nych, z czego dwa związane były z zastosowanym leczeniem. U czterech uczestników badania zgłoszono sześć poważnych zdarzeń niepożądanych, z których żadne nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Jeden zgon wystąpił u uczestnika otrzymującego placebo i był spowodowany wypadkiem samochodowym.

#### *Badanie kliniczne II fazy NCT04881760*

Po zakończeniu pierwszych faz przeprowadzono dwa oddzielne badania fazy II [27, 28]. Głównym celem badania NCT04881760 była ocena procentowej zmiany masy ciała u dorosłych w porównaniu do wartości początkowej po 24 i 48 tygodniach [28]. Badanie oparte było na metodzie podwójnie ślepej próby, randomizacji oraz grupie kontrolnej placebo, w którym udział wzięli dorośli z BMI wynoszącym co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup> lub z BMI w przedziale od 27 kg/m<sup>2</sup> do 30 kg/m<sup>2</sup>, u których występowało przynajmniej jedno schorzenie związane z nadmierną masą ciała. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do siedmiu grup w stosunku 2:1:1:1:1:2:2, z których każda otrzymywała różne dawki RTT podawanego podskórnie (1 mg, 4 mg [z dawką początkową 2 mg], 4 mg [z dawką początkową 4 mg], 8 mg [z dawką początkową 2 mg], 8 mg [z dawką początkową 4 mg], 12 mg [z dawką początkową 2 mg]) lub placebo. Lek podawano raz w tygodniu przez 48 tygodni. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę masy ciała po 48 tygodniach

**Tabela 2.** Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych fazy I oraz II

| Badanie                 | Podgrupa                     | Nudności<br>n (%) | Biegunka<br>n (%) | Zaparcia<br>n (%) | COVID-19<br>n (%) | Wymioty<br>n (%) |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>NCT04867785 [21]</b> | Placebo (n = 45)             | 2 (4)             | 2 (4)             | 1 (2)             | 3 (7)             | 1 (2)            |
|                         | RTT 0,5 mg (n = 47)          | 2 (4)             | 1 (2)             | 3 (6)             | 5 (11)            | 1 (2)            |
|                         | RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 23)  | 2 (9)             | 2 (9)             | 2 (9)             | 3 (13)            | 1 (4)            |
|                         | RTT 4 mg (n = 24)            | 6 (25)            | 6 (25)            | 4 (17)            | 1 (4)             | 0                |
|                         | RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 26)  | 7 (27)            | 5 (19)            | 3 (12)            | 1 (4)             | 2 (8)            |
|                         | RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 24)  | 10 (42)           | 7 (29)            | 2 (8)             | 1 (4)             | 4 (17)           |
|                         | RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 46) | 9 (20)            | 7 (15)            | 5 (11)            | 2 (4)             | 5 (11)           |
|                         | Dulaglutyd 1,5 mg (n = 46)   | 8 (17)            | 4 (9)             | 3 (7)             | 4 (9)             | 4 (9)            |
|                         | Cała grupa (n = 281)         | 46 (16)           | 34 (12)           | 23 (8)            | 20 (7)            | 18 (6)           |
| <b>NCT04881760 [20]</b> | Placebo (n = 70)             | 8 (11)            | 8 (11)            | 2 (3)             | 14 (20)           | 1 (1)            |
|                         | RTT 1 mg (n = 69)            | 10 (14)           | 6 (9)             | 5 (7)             | 13 (19)           | 2 (3)            |
|                         | RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 33)  | 6 (18)            | 4 (12)            | 5 (15)            | 4 (12)            | 4 (12)           |
|                         | RTT 4 mg (4 mg DP) (n = 33)  | 12 (36)           | 4 (12)            | 2 (6)             | 6 (18)            | 4 (12)           |
|                         | RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 35)  | 6 (17)            | 7 (20)            | 4 (11)            | 6 (17)            | 2 (6)            |
|                         | RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 35)  | 21 (60)           | 7 (20)            | 4 (11)            | 12 (34)           | 9 (26)           |
|                         | RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 62) | 28 (45)           | 9 (15)            | 10 (16)           | 15 (24)           | 12 (19)          |
|                         | Cała grupa (n = 337)         | 91 (27)           | 45 (13)           | 32 (9)            | 70 (21)           | 34 (10)          |
| <b>NCT04143802 [19]</b> | Placebo (n = 15)             | 2 (13)            | 2 (13)            | 1 (7)             | b.d.              | 0                |
|                         | Dulaglutyd 1,5 mg (n = 5)    | 2 (20)            | 3 (60)            | 0                 | b.d.              | 1 (20)           |
|                         | RTT 0,5 mg (n = 9)           | 0                 | 1 (11)            | 0                 | b.d.              | 0                |
|                         | RTT 1,5 mg (n = 9)           | 0                 | 3 (33)            | 1 (11)            | b.d.              | 1 (11)           |
|                         | RTT 3 mg (n = 11)            | 1 (9)             | 1 (9)             | 1 (9)             | b.d.              | 0                |
|                         | RTT 3/6 mg (n = 11)          | 4 (36)            | 2 (18)            | 1 (9)             | b.d.              | 0                |
|                         | RTT 3/6/9/12 mg (n = 12)     | 6 (50)            | 6 (50)            | 1 (8)             | b.d.              | 3 (25)           |
|                         | Cała grupa (n = 72)          | 15 (2)            | 17 (2)            | 5 (7)             | b.d.              | 5 (7)            |

b.d. – brak danych; DP – dawka początkowa; RTT – retatrutyd

oraz odsetek uczestników, którzy osiągnęli redukcję masy o co najmniej 5%, 10% lub 15%. Bardzo ważnym elementem była także ocena profilu bezpieczeństwa leku. W badaniu wzięło udział 338 pacjentów, z których 52% stanowili mężczyźni. Średnia masa ciała wynosiła 107,7 kg, a BMI 37,3 kg/m<sup>2</sup>, przy czym aż 30% miało BMI >40 kg/m<sup>2</sup>. Zmianę masy ciała podczas badania w zależności od dawki przedstawia rycina 1. W trakcie badania zdarzenia niepożądane w okresie leczenia zgłoszono u 70% uczestników z grupy placebo oraz u 73–94% uczestników otrzymujących RTT, przy czym największa częstość występowania tych zdarzeń była obserwowana w grupach przyjmujących dawki 8 mg i 12 mg. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło od 6% do 16% osób leczonych RTT, natomiast w grupie placebo żaden uczestnik nie przerwał leczenia z tego powodu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, biegunka, wymioty i zaparcia, które występowały częściej u pacjentów przyjmujących RTT niż placebo. Zdarzenia te występowały głównie podczas fazy zwiększania dawki, zazwyczaj miały łagodny lub umiarkowany charakter i były częstsze w grupach otrzymujących wyższe dawki. Uczestnicy, którzy rozpoczęli terapię od niższej dawki początkowej (2 mg w porównaniu do 4 mg), zgłaszali mniejszą intensywność tych objawów. Zdarzenia te były również najczęstszą przyczyną przerwania leczenia. Szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa przedstawia tabela 1.

#### Badanie kliniczne II fazy NCT04867785

W okresie od 13 maja 2021 r. do 13 czerwca 2022 r. w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono kolejne badanie kliniczne fazy II (NCT04867785), mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTT w różnych dawkach u osób z cukrzycą typu 2 [27]. Było to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, kontrolowane placebo, przeprowadzone w 42 ośrodkach. Wzięło w nim udział 281 uczestników. Średnia wieku wynosiła 56,2 roku, a średni czas trwania cukrzycy – 8,1 roku. Wśród badanych 56% (156 osób) stanowiły kobiety, 84% (235 osób) przedstawiciele rasy białej. Wszyscy uczestnicy zostali zobowiązani do modyfikacji stylu życia, w tym zwiększenia aktywności fizycznej. Kryterium włączenia była rozpoznana cukrzyca typu 2, z poziomem HbA<sub>1c</sub> w zakresie od 7,0% do 10,5%. Uczestnicy byli wcześniej leczeni jedynie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych lub stałej dawki metforminy przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym. Badanych przydzielono losowo do ośmiu grup (w stosunku 2:2:2:1:1:1:1:2) otrzymujących cotygodniowe iniekcje placebo, 1,5 mg dulaglutynu lub RTT w dawkach podtrzymujących: 0,5 mg; 4 mg (z dawką początkową 2 mg); 4 mg (bez zwiększania dawki); 8 mg (z dawką początkową 2 mg); 8 mg (z dawką początkową 4 mg) lub 12 mg (z dawką początkową 2 mg). Wyniki badania wykazały, że utrata masy ciała była znacząco większa w grupach otrzymujących dawki RTT ≥4 mg w porównaniu z grupą

Tabela 3. Szczegóły dotyczące metodologii, kryteria włączenia oraz punkty końcowe badań trzecich faz klinicznych TRIUMPH

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TRIUMPH-1 [22]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TRIUMPH-2 [23]                                                                                                                                                                                                                                                                                | TRIUMPH-3 [24]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TRIUMPH-4 [25]                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +                                                                                                                                                                                                                                                                                             | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | +                                                                                                                                                                                                                                   |
| Podwójnie ślepa próba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +                                                                                                                                                                                                                                                                                             | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | +                                                                                                                                                                                                                                   |
| Randomizacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +                                                                                                                                                                                                                                                                                             | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | +                                                                                                                                                                                                                                   |
| Liczba uczestników                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1800                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 405                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kryteria włączenia (muszą być spełnione wszystkie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• BMI <math>\geq 30,0</math> kg/m<sup>2</sup>, lub <math>\geq 27,0</math> kg/m<sup>2</sup> z <math>\geq 1</math> następujących schorzeń: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, OBS lub CVD</li> <li>• <math>\geq 1</math> nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• BMI <math>\geq 27,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• T2DM</li> <li>• stabilne leczenie T2DM przez co najmniej 90 dni</li> <li>• <math>\geq 1</math> nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• BMI <math>\geq 35,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• CVD z <math>\geq 1</math> z poniższych: wcześniejszy MI, wcześniejszy udar niedokrwieny lub krwotoczny lub objawowa PAD</li> <li>• <math>\geq 1</math> nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• BMI <math>\geq 27,0</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• <math>\geq 1</math> nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC</li> <li>• Inne*</li> </ul> |
| Cel badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTT u uczestników z otyłością lub nadwagą, w tym w podgrupie ChZS i OBS                                                                                                                                                                                                                                                    | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTT u uczestników z T2DM i otyłością lub nadwagą, w tym w podgrupie uczestników z OBS                                                                                                                                                          | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podawania RTT raz w tygodniu u uczestników z otyłością i CVD                                                                                                                                                                                                                                                      | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności cotygodniowego podawania RTT uczestnikom z otyłością lub nadwagą i ChZS                                                                                                                         |
| Długość badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 89 tygodni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 89 tygodni                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 113 tygodni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 77 tygodni                                                                                                                                                                                                                          |
| Model interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Podział równomierny między placebo a RTT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali WOMAC dla podgrupy ChZS</li> <li>• Zmiana AHI w stosunku do wartości wyjściowej dla podgrupy OBS</li> </ul>                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• Zmiana AHI w stosunku do wartości wyjściowej dla podgrupy OBS</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• Zmiana wyniku w skali WOMAC w stosunku do wartości wyjściowej</li> </ul>                                                 |
| <p>ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; OBS – obturacyjny bezdech senny; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; AHI – Apnea-Hypopnea Index; T2DM (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>) – cukrzyca typu 2; CVD (ang. <i>cardiovascular disease</i>) – choroba sercowo-naczyniowa; MC – masa ciała; MI (ang. <i>myocardial infarction</i>) – zawał mięśnia sercowego; PAD (ang. <i>peripheral arterial disease</i>) – choroba tętnic obwodowych; RTT – retatrutyd</p> <p>* Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból kolana przez &gt;12 tygodni przed badaniem przesiewowym i obecność bólu kolana przez &gt;15 dni w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>• Badanie rentgenowskie kolana z umiarkowanymi zmianami radiograficznymi (stopień 2 lub 3 w skali Kellgrena-Lawrence'a)</li> <li>• Obecnie spełnia kryteria American College of Rheumatology (kliniczne i radiologiczne) dla ChZS</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                     |

przyjmując 1,5 mg dulaglutylu oraz placebo. Szczegółowe dane dotyczące zmian masy ciała przedstawiono na rycinie 1. W trakcie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z terapią zgłosiło 68% leczonych RTT (129 z 190), przy czym częstość wzrastała wraz z dawką – od 55% (26 z 47) w grupie 0,5 mg do 79% (19 z 24) w grupie 4 mg. W grupie placebo było to 62% [28 z 45], a w grupie dulaglutylu – 67% [31 z 46]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z RTT dotyczyły układu pokarmowego i występowały częściej w grupach przyjmujących RTT – od 13% do 50% w grupie RTT w porównaniu z 13% w grupie placebo oraz 35% w grupie dulaglutylu. Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego były częstsze

przy wyższych dawkach RTT, zwłaszcza w grupach, gdzie początkowe dawki wynosiły 4 mg w porównaniu z dawką 2 mg. Większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany. W sumie 16 z 190 uczestników (8%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, najczęściej ze strony przewodu pokarmowego (3% badanych). Szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli 1 i tabeli 2.

#### Badania kliniczne III fazy: TRIUMPH

Po uzyskaniu obiecujących wyników w badaniach fazy II rozpoczęto cztery badania III fazy w ramach programu TRIUMPH [29–32]. W badaniach tych biorą udział

pacjenci z otyłością III stopnia, a także – w zależności od protokołu – osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi, obturacyjnym bezdechem sennym lub chorobami zwyrodnieniowymi stawów. Celem badań jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTT podawanego raz w tygodniu. Wszystkie badania prowadzone są w modelu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z zastosowaniem grupy kontrolnej placebo. Rozpoczęły się w maju 2023 roku, a ich zakończenie planowane jest na luty 2026 roku. Szczegóły dotyczące metodologii, kryteriów włączenia oraz punktów końcowych przedstawiono w tabeli 3.

### Ograniczenia

Przedstawiona praca, będąca przeglądem literatury, miała na celu zebranie, ocenę i syntezę dostępnych badań dotyczących określonego tematu, jednak nie spełniała kryteriów systematycznego przeglądu literatury. Tego rodzaju analiza wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które warto uwzględnić. Przede wszystkim, subiektywność w doborze materiałów może wpływać na przedstawiony obraz zagadnienia. Ponadto brak oryginalnych danych empirycznych oznacza, że wnioski opierają się wyłącznie na interpretacji dostępnych publikacji. Złożoność tematyczna oraz trudności w łączeniu wyników z różnych źródeł mogą dodatkowo utrudniać formułowanie jednoznacznych wniosków. Należy zatem pamiętać, że przegląd literatury jest cennym, ale nie jedynym narzędziem w procesie badawczym i powinien być uzupełniany innymi metodami analizy naukowej.

### Wnioski

Retatrutyd to nowy lek, który stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu otyłości. W niniejszym przeglądzie podsumowano dostępne dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa, opierając się na wynikach badań klinicznych fazy I oraz II. Wykazano, że RTT nie tylko skutecznie reguluje glikemię, ale także prowadzi do znaczącej redukcji masy ciała, przy zachowaniu relatywnie korzystnego profilu bezpieczeństwa. Należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane, szczególnie te związane z układem pokarmowym. Większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany. Brakuje jednak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania preparatu. Choć dotychczasowe wyniki są obiecujące, konieczne są dalsze badania porównawcze, przeprowadzone na większych grupach pacjentów, aby potwierdzić terapeutyczny potencjał oraz bezpieczeństwo tego nowego potrójnego agonisty receptorów GLP-1, GIP i glukagonu.

### Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Obesity. Available from: <https://www.who.int/health-topics/obesity> (access: 24.10.2024)
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access: 23.10.2024)
3. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Zalecenia PTLO 2022. Available from: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/303525,1-informacje-ogolne-i-epidemiologia> (access: 20.10.2024)

4. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. London: World Obesity Federation. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> (access: 20.10.2024)
5. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość. 2022. Available from: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/303522,zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-na-otylosc-2022> (access: 23.10.2024)
6. Harborg S, Kjærgaard KA, Thomsen RW, et al. New Horizons: Epidemiology of Obesity, Diabetes Mellitus, and Cancer Prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024; 109: 924–935. doi: 10.1210/clinem/dgad450
7. Cornier MA. A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care*, 2022; 28(15 Suppl): S288–S296. doi: 10.37765/ajmc.2022.89292
8. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Polskie stanowisko PTLO. Available from: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/366128,zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-na-otylosc-2024-stanowisko-ptlo-wprowadzenie> (access: 28.11.2024)
9. Booth K, Clements JN. Role of bupropion plus naltrexone for the management of obesity. *J Pharm Technol*, 2016; 32: 125–132. doi: 10.1177/8755122515624220
10. 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: 1310–1319. doi: 10.1038/ijo.2016.52
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 2021; 384: 989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
12. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al.; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2024; 331: 38–48. doi: 10.1001/jama.2023.24945
13. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*, 2023; 389: 2221–2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
14. Chang SH, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg*, 2014; 149: 275–287. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654
15. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Adv Exp Med Biol*, 2021; 1307: 171–192. doi: 10.1007/5584\_2020\_496
16. Brzdęk K, Brzdęk M. The impact of tirzepatide on lipid profile based on the SURMOUNT clinical trials. *Lek Wojsk*, 2024; 102: 181–188. doi: 10.53301/lw/189579
17. Mayendraraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells – A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides*, 2022; 151: 170749. doi: 10.1016/j.peptides.2022.170749
18. Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*, 2023; 19: 201–216. doi: 10.1038/s41574-022-00783-3
19. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E671–8. doi: 10.1152/ajpendo.00492.2002

20. Kaur M, Misra S. A review of an investigational drug retatrutide, a novel triple agonist agent for the treatment of obesity. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024; 80: 669–676. doi: 10.1007/s00228-024-03646-0
21. Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*, 2022; 34: 1234–1247.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2022.07.013
22. Galsgaard KD, Pedersen J, Knop FK, et al. Glucagon receptor signaling and lipid metabolism. *Front Physiol*, 2019; 10: 413. doi: 10.3389/fphys.2019.00413
23. Killion EA, 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: eaat3392. doi: 10.1126/scitranslmed.aat3392
24. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*, 2018; 18: 3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
25. Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, Knop FK. Glucagon and amino acids are linked in a mutual feedback cycle: The liver- $\alpha$ -cell axis. *Diabetes*, 2017; 66: 235–240. doi: 10.2337/db16-0994
26. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet*, 2022; 400: 1869–1881. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02033-5
27. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*, 2023; 402: 529–544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*, 2023; 389: 514–526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972
29. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) in participants who have obesity or overweight (NCT05929066). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05929066> (access: 23.10.2024)
30. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) in participants with type 2 diabetes mellitus who have obesity or overweight (NCT05929079). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05929079> (access: 23.10.2024)
31. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) in participants with obesity and cardiovascular disease (NCT05882045). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882045> (access: 23.10.2024)
32. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) once weekly in participants who have obesity or overweight and osteoarthritis of the knee (TRIUMPH-4). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05931367> (access: 23.10.2024)