

DOI: 10.56871/MTP.2024.47.58.005
УДК 616.83+616-056.527

МЕСТО АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

© Анна Борисовна Шаповалова, Виктор Владимирович Смирнов, Дарья Олеговна Титова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Анна Борисовна Шаповалова — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: annashapovalova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5157-9951> SPIN: 1300-6778

Для цитирования: Шаповалова А.Б., Смирнов В.В., Титова Д.О. Место агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 в медикаментозной терапии ожирения на современном этапе // Медицина: теория и практика. 2024. Т. 9. № 2. С. 40–50. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.47.58.005>

Поступила: 23.01.2024

Одобрена: 20.03.2024

Принята к печати: 31.05.2024

РЕЗЮМЕ. В статье, представляющей собой обзор современных литературных данных и результатов клинических исследований, рассмотрены наиболее актуальные подходы к медикаментозному лечению ожирения с применением агонистов рецепторов глюкагонподобного рецептора-1 (аГПП-1). Высокая частота распространенности ожирения требует разработки новых стратегий, что, в свою очередь, ориентирует практического врача и исследователей на поиск новых эффективных и безопасных препаратов. В статье подробно рассмотрены особенности распространенности применения аГПП-1 на сегодня в мире, их эффективность при снижении веса, доказанные ограничения применения аГПП-1, побочные эффекты и безопасность при длительном использовании, место данной группы при хирургическом лечении ожирения и некоторые экономические аспекты. Применение аГПП-1 на современном этапе является очень важным шагом к развитию патогенетического подхода к лечению. Однако эффективность и безопасность представителей класса необходимо учитывать при выборе лечебной тактики при ожирении в зависимости от наличия сахарного диабета и сопутствующих заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования, на основании результатов которых будут разработаны современные клинические рекомендации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1, эффективность, безопасность, кардиометаболический риск

THE PLACE OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN THE DRUG THERAPY OF OBESITY AT THE PRESENT STAGE

© Anna B. Shapovalova, Viktor V. Smirnov, Daria O. Titova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Anna B. Shapovalova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology. E-mail: annashapovalova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5157-9951> SPIN: 1300-6778

For citation: Shapovalova AB, Smirnov VV, Titova DO. The place of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the drug therapy of obesity at the present stage. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(2):40–50. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.47.58.005>

Received: 23.01.2024

Revised: 20.03.2024

Accepted: 31.05.2024

ABSTRACT. The review of current literature data and clinical research results presents the most relevant approaches to the drug treatment of obesity using glucagon-like receptor-1 agonists (aGPP-1). The high prevalence of obesity requires the development of new strategies, which, in turn, orients the practitioner and researchers to search for new effective and safe drugs. The article discusses in detail the features of the prevalence of the use of aGPP-1 in the world today, their effectiveness in weight loss, proven limitations of the use of aGPP-1, side effects and safety with prolonged use, the place of this group in the surgical treatment of obesity and some economic aspects. The use of aGPP-1 at the present stage of obesity treatment is a very important step towards the development of a pathogenetic approach to treatment. However, the effectiveness and safety of various representatives of the class must be taken into account when choosing therapeutic tactics in obese patients, depending on the presence of diabetes mellitus and concomitant diseases, as well as complex therapy. Further studies are needed, based on the results of which modern clinical recommendations will be developed.

KEYWORDS: obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, efficacy, safety, cardiometabolic risk

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение (Ож) — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [1, 5, 12, 14, 23].

Ож является одной из глобальных эпидемий XXI века, являясь серьезной угрозой здоровью человечества. В соответствии с данными 2023 г., представленными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), около 23,1% взрослого населения в Российской Федерации страдает ожирением. Это означает, что практически каждый четвертый взрослый имеет избыточный вес [23, 34].

В этом контексте агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) привлекают все большее внимание в качестве перспективного направления медикаментозной терапии ожирения. Эти препараты успешно применяются в лечении СД 2-го типа на фоне повышенной массы тела, позволяя контролировать уровень гликемии, но также оказывают неоспоримое влияние на снижение массы тела у таких больных.

Данный литературный обзор направлен на изучение места аГПП-1 в современной медикаментозной терапии Ож по результатам анализа последних исследований и клинических наблюдений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного обзора заключается в изучении и оценке эффективности аГПП-1 в снижении веса, оценке причин отсутствия динамики снижения веса, распространенности применения данных препаратов в мире и доказанных

ограничений применения по данным современных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск тематических публикаций был произведен в открытых научных базах данных PubMed, РИНЦ. Отобранные публикации включали в себя систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации, мульти-центровые и когортные исследования.

Распространенность применения аГПП-1

Распространение СД 2-го типа и Ож, связанного и не связанного с ним, стремительно нарастает. Давно известно, что применение в лечении СД 2-го типа ряда средств (препараты сульфонилмочевины, глиниды, инсулин) сопровождается нежелательными побочными явлениями, такими как гипогликемия и увеличение массы тела (МТ). аГПП-1 представляет собой уникальный метод лечения СД, обладающий преимуществами, которые, кроме стабилизации уровня глюкозы, включают снижение веса, нормализацию уровня артериального давления (АД), уровня холестерина в крови и сохранение функции бета-клеток [35].

По данным американского исследования Global Market Insights размера рынка аГПП-1 за 2022–2023 гг., объем рынка оценивался примерно в 22,4 млрд долларов США в 2022 г., и ожидается, что он будет демонстрировать устойчивый рост, который объясняется такими факторами, как увеличение распространенности хронических заболеваний (Ож, СД 2-го типа), активизация научных исследований по разработке новых терапевтических средств, прогресс в создании новых пероральных аГПП-1 и повышение осведомленности врачей о диагностике и вариантах лечения [26].

Однако до сих пор распространенность назначений аГПП-1 составляла около 5% среди больных с СД 2-го типа. По данным британского исследования *Real world evidence on the prescribing trends of glucagon-like peptide-1 agonists in UK primary care*, частота назначений аГПП-1 в первичной медицинской помощи неуклонно растет с 2008 г. Было обнаружено, что показатели назначения аГПП-1 увеличиваются на 36,7 случаев на 10 000 человек с СД 2-го типа в год [33].

Что касается распространенности применения аГПП-1 в России, по данным регистра СД за 2020 г., препараты этого класса были назначены чуть более 5000 пациентов, что составило 0,1% общего числа пациентов с СД 2-го типа. Тем не менее истинное число назначений аГПП-1 больным СД 2-го типа на фоне Ож и только при Ож выше [3].

Эффективность аГПП-1 при снижении веса

Многими исследователями в разных странах мира предприняты попытки разработать инструменты для прогнозирования ранней и стойкой эффективности аГПП-1 в отношении снижения веса.

Эффективность снижения веса и поиск предикторов эффективности исходно оценивались для больных с СД 2-го типа на фоне ожирения. Так, по данным крупного ретроспективного когортного исследования оценки реальной эффективности снижения веса при использовании аГПП-1 среди пациентов с СД 2-го типа, средний процент потери веса значительно увеличился — с 1,1 до 2,2% через 8 недель после приема аГПП-1. Одна треть пациентов потеряла 5% и более массы тела за 72 недели [41].

В последние годы поступает все больше детализированной информации об эффективности и безопасности современных аГПП-1 при СД 2-го типа и Ож — лираглутида и семаглутида. В исследовании применения лираглутида (2020) медиана снижения массы тела за 16 недель составила –5,8 кг при использовании лираглутида в дозе 3,0 мг и –1 кг при приеме плацебо [29].

В ходе недавнего 20-недельного исследования (2020) изучалось воздействие подкожного введения семаглутида в дозе 2,4 мг на опорожнение желудка, аппетит и потребление энергии у пациентов с ожирением. В течение первых 20 недель не было выявлено существенных различий между эффектами семаглутида и плацебо на опорожнение желудка, учитывая массу тела. Тем не менее пациенты, получавшие семаглутид в дозе 2,4 мг, отмечали снижение чувства голода

и увеличение чувства сытости по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($p < 0,02$). Среднее потребление энергии также снизилось на 35% при использовании семаглутида в дозе 2,4 мг по сравнению с плацебо. При введении 2,4 мг семаглутида вес снизился на 9,9%, в то время как на фоне плацебо — на 0,4% [25].

Подтверждают высокую эффективность семаглутида в снижении веса у больных без СД 2-го типа результаты крупного исследования (2021) применения семаглутида один раз в неделю у взрослых. Показано, что среднее изменение массы тела от исходного уровня к 68-й неделе составило около –15% (–15,3 кг в группе семаглутида по сравнению с –2,6 кг в группе плацебо). На фоне применения семаглутида наблюдалось также более выраженное улучшение в отношении кардиометаболических факторов риска и большее увеличение физических возможностей, о котором сообщили участники, по сравнению с исходным уровнем, чем у тех, кто получал плацебо [40].

Вопросы эффективности снижения веса на фоне лечения аГПП-1 требуют разработки методов, позволяющих прогнозировать сроки и возможность достижения цели лечения. Некоторые исследователи обращались к разработке математической модели, в частности, с учетом исходной массы тела и уровня грелина. Предложенный метод может прогнозировать вероятность раннего ответа на комплексную терапию ожирения с использованием аГПП-1 лираглутида 3,0 мг с прогностической ценностью положительного результата 80% (60%; 95%) и чувствительностью 86% (65%; 97%) [9].

Важным достижением последних лет явилось подтверждение влияния полиморфизма генов, кодирующих синтез рецепторов ГПП-1 и других молекул, как на эндогенные эффекты собственного ГПП-1, так и на эффективность фармакологических аналогов. Описаны мутации в генах *GLP1R* (англ. Glucagon-like peptide-1 receptor), *TCF7L2* (англ. Transcription factor 7 like 2), *CNR1* (англ. Cannabinoid receptor 1) и многих других, регулирующих пролиферацию и функцию бета-клеток, инсулинорезистентность, риск развития и предрасположенность к сердечно-сосудистым осложнениям СД 2-го типа [4].

В настоящее время особое внимание в мире уделяется роли аГПП-1 в снижении кардиометаболического риска у больных с Ож и метаболическим синдромом.

Особое значение имеет влияние аГПП-1 на снижение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которые лежат в основе формирования СД 2-го типа и, кроме того, оказывают

влияние на прогрессирующее развитие неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) в результате повышения уровня свободных жирных кислот в плазме и симуляции печеночного липогенеза у таких больных. НЖБП, в свою очередь, приводит к персистирующему нарушению углеводного обмена. У больных прогрессирует стеатогепатоз с развитием стеатогепатита в тяжелых случаях, что усугубляет течение СД 2-го типа и возможность его контроля с помощью пероральных сахаропонижающих препаратов (ПОСП) и самих аГПП-1 в острой фазе. В связи с этим крайне важно обеспечить профилактический подход на этапе инсулинорезистентности. Применение аГПП-1 позволяет достичь снижения уровня инсулина в плазме, снижения массы тела и в далекой перспективе снизить риск СД 2-го типа [7, 8].

Отечественными исследователями ранее были получены результаты, показывающие возможность оценки некоторых показателей крови в качестве предикторов эффективного контроля кардиометаболического риска у больных с СД 2-го типа на фоне ожирения при использовании аГПП-1 (2019). В частности, при оценке предикторов ответа на терапию более выраженное снижение уровня HbA1c (на 1% и более) наблюдалось у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c, а также с более высоким исходным уровнем ГПП-1. Более значимое снижение уровня триглицеридов (ТГ) выявлено у пациентов с более высоким уровнем ГИП до начала лечения. Однако среди исследуемых параметров не было выявлено предикторов снижения веса. При этом авторами подчеркивается возможность того, что определение уровней HbA1c, ГПП-1, ГИП может быть полезным для оценки ожидаемой эффективности терапии аГПП-1 [2].

Современное решение проблемы снижения кардиометаболического риска диктует необходимость создания и внедрения в клиническую практику препаратов, обладающих мультиметаболическим влиянием. На сегодняшний день активно ведутся доклинические и клинические исследования молекул, представляющих собой двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и глюкагона и тройные мультиагонисты «инкретиновой оси» (ГПП-1, глюкозозависимый инсулиотропный пептид — ГИП, глюкагон). Уже имеются сведения об их точечном и эффективном влиянии на снижение печеночных трансаминаз, факторов фиброза, стабилизацию липидограммы, снижение постпрандиальной гликемии при СД 2-го типа и улучшение функциональной активности бета-клеток поджелу-

дочной железы, комплексном снижении кардиометаболического риска с большими перспективами и расширенными клиническими показаниями к использованию, не ограниченными СД 2-го типа [6, 15].

Большой интерес представляет собой возможность применения аГПП-1 у больных с инсулинорезистентностью в разных возрастных группах.

Вопрос органопroteкции по-прежнему остается актуальным в ежедневной клинической практике. Применение аГПП-1 в соответствии с клиническими рекомендациями является важным направлением в работе с больными СД 2-го типа в разных возрастных категориях. В частности, авторами данного обзора ранее была показана неоспоримая эффективность применения аГПП-1 в сравнении с современным ингибитором дипептидил-пептидазы-4 и метформином в снижении массы тела, а также снижении маркеров атерогенеза у женщин в перименопаузе [11].

Интересные результаты были также получены авторами при изучении различных подходов к лечению инсулинорезистентности у спортсменок с синдромом поликистозных яичников. аГПП-1 показали наибольшую эффективность по сравнению с метформином и максимальную эффективность — при совместном применении с метформином. На фоне терапии лираглутидом были достигнуты лучшие результаты снижения уровня андрогенов в данной категории обследуемых [10].

Проблема Ож особенно остро проявляется у детей и подростков. Исследований, посвященных особенностям применения аГПП-1 в этой возрастной группе немного. А.В. Шайтаровой и соавт. (2021) представлены результаты эффективного и безопасного лечения аГПП-1 у подростков с ожирением в возрасте от 12 до 17 лет в течение 6 месяцев. Таким образом, возможно широкое применение аГПП-1, в том числе у подростков старше 12 лет [13].

Также, по данным метаанализа К.Р. Chadda и соавт. (2021), было подтверждено эффективное снижение веса у детей и подростков до 18 лет с Ож и/или нарушением толерантности к глюкозе и СД 2-го типа. Снижение веса отмечено в большей степени при изолированном Ож, чем при наличии СД 2-го типа, большее снижение HbA1c — у детей с преддиабетом, чем при изолированном Ож. Побочные эффекты включали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и легкие эпизоды гипогликемии. Авторами отмечена эффективность и безопасность применения аГПП-1 в снижении веса

при Ож у детей, сопоставимые с показателями взрослых [19].

Доказанные ограничения применения аГПП-1

Прежде чем начать лечение аГПП-1, важно провести комплексное обследование пациента с целью исключения противопоказаний с учетом данных анамнеза, чтобы выбрать подходящий курс терапии и минимизировать риски. Решение о необходимости применения аГПП-1 должно приниматься врачом.

По данным крупного исследования по выборке из базы данных US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (2022), проводилась оценка частоты неблагоприятных эффектов на фоне лечения аГПП-1. Проанализировано более 80 тыс. случаев неблагоприятных эффектов и событий с января 2018 г. по сентябрь 2022 г., из них более 20 тыс. были связаны с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. Средний возраст пациентов составил около 62 лет. Побочные эффекты характерны для всех аГПП-1. Среди них в инструкциях описаны гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, безоар, внутрибрюшная гематома, запах изо рта и др. При этом применение семаглутида связано с высоким риском тошноты, рвоты, панкреатита, диареи и запоров, лираглутид — частых болей в эпигастрии и панкреатита. Большинство эффектов развивалось в течение месяца. Чаще всего тяжелые осложнения возникали на фоне применения лираглутида (23%), реже всего — дулаглутида (12%). Таким образом, присутствует возможность селективного подхода к терапии аГПП-1 [31].

Также недавно была убедительно показана связь между применением аГПП-1 и риском развития рака поджелудочной железы для всех препаратов, кроме альбиглутида [18]. Этот факт требует тщательной оценки риска в каждом конкретном случае.

Кроме этого, следует помнить о развитии гастропареза и формировании безоаров, выявленных в некоторых случаях, в т.ч. при случайном выполненной гастроскопии [36].

В повседневной клинической практике замедление пассажа пищи из желудка может привести к тяжелым последствиям (например, в случае неотложного или планового хирургического вмешательства возрастает риск аспирации), а также к невозможности эндоскопической диагностики, так как желудок остается наполненным даже после 10–12 часов голодания [37].

Сообщалось также о дегидратации, иногда приводящей к нарушению функции почек и

острой почечной недостаточности, у пациентов, получавших аГПП-1 [21]. По этой причине пациенты, получающие данные препараты, должны быть предупреждены о потенциальном риске обезвоживания, которое обычно возникает в сочетании с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, но может возникать и без этих побочных эффектов [24]. У пациентов с СД наблюдался повышенный риск развития осложнений диабетической ретинопатии при лечении инсулином и семаглутидом, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении такой комбинации в этих случаях [22].

На основании результатов исследований на животных было высказано предположение относительно потенциальной связи между применением аГПП-1 и возникновением медуллярных опухолей щитовидной железы [39]. Однако метаанализ 26 рандомизированных контролируемых исследований однократного еженедельного приема аГПП-1 показал, что, по сравнению с другими противодиабетическими препаратами, однократный еженедельный прием аГПП-1 не увеличивал риск возникновения какой-либо опухоли [17]. Тем не менее необходимо проводить обследование с целью исключения медуллярного рака перед назначением аГПП-1.

Агонисты рецепторов ГПП-1 и хирургические методы коррекции веса и лечения ожирения

В настоящее время большое внимание уделяется широкому использованию аГПП-1 для лечения Ож и применению их с косметическими целями у людей, не имеющих СД 2-го типа, то есть «вне инструкции». Применение аГПП-1 для снижения веса является очень популярной темой в профессиональных сообществах, а также среди широкой аудитории на интернет-ресурсах. Что касается эстетической хирургии, нередко запрос о применении аГПП-1 с целью контроля веса исходит именно от пациента. Обсуждение эффективности с точки зрения эстетической стороны вопроса очень распространено в публичном интернет-пространстве и средствах массовой информации. Этому посвящена статья S.H. Nап и соавт., в которой авторы подробно изучали частоту интернет-запросов и обсуждений по препаратам семаглутида в США и сделали выводы о большом влиянии на формирование интереса общества к аГПП-1 фактов применения их публичными личностями. Рассмотрен также вопрос о необходимости информирования специалистов

о возможности использования аГПП-1 в сфере пластической и эстетической хирургии для получения наилучших результатов [27].

Лечение Ож представляет собой комплексную задачу, целью которой является достижение и поддержание оптимальной массы тела, и, что особенно важно, метаболического баланса и снижения риска заболеваний, ассоциированных с висцеральным Ож и влияющих на продолжительность и качество жизни. С развитием бариатрической хирургии, несмотря на получение надежного результата в большинстве случаев при соблюдении всех рекомендаций, существует проблема рецидива Ож после операции, что требует поиска безопасного решения.

Рецидив нарастания веса и недостаточное снижение веса после бариатрических операций остаются большой проблемой в лечении Ож. Известно, что после оперативного лечения нарастание веса вновь отмечается в 25–30% случаев. Вопрос о роли аГПП-1 в профилактике повторного набора веса после бариатрических операций является очень важным для практикующего врача. По данным А.В. Jensen и соавт., на фоне терапии аГПП-1 в течение 6 месяцев удалось безопасно снизить массу тела, возросшую после бариатрической операции, более чем у 67% больных [28, 32].

Похуже данные об эффективности семаглутида в снижении веса после повторного набора или недостаточного его снижения у прооперированных больных были получены и другими исследователями [30].

Также достаточно убедительно было показано эффективное применение лираглутида для профилактики набора веса после рукавной гастрэктомии. При этом наблюдалась статистически значимая потеря веса в 6,2% от исходного в течение трех месяцев применения лираглутида. У пациентов в возрасте 31–40 лет наблюдалось снижение веса в большей степени по сравнению с пациентами более старшего возраста. Важное значение имеет дозозависимый эффект. Пациенты, которые получали $\geq 2,4$ мг лираглутида, отмечали более высокую среднюю потерю веса [31].

В основе успешного снижения веса после операции лежит механизм, связанный с изменением уровня ГПП-1. Известно, что повышение постпрандиального уровня ГПП-1 отмечается после желудочного шунтирования по Roux-en-Y и рукавной гастрэктомии, но уровень ГПП-1 натошак при этом повышается незначительно. По некоторым данным, после билиопанкреатического шунтирования, при котором формируется небольшой желудок, были

повышены показатели как постпрандиального, так и базального ГПП-1 даже через 7 лет после операции. В каждом случае следует оценивать причины нарастания веса и применять целевые и персонализированные подходы. Применение аГПП-1 позволяет повысить уровень базального ГПП-1 и поддерживать его постпрандиальный уровень. Некоторыми исследователями получены также данные о снижении уровня грелина [16].

Таким образом, сегодня существуют возможности для контроля ситуаций, связанных с рецидивом увеличения веса после бариатрических операций, что связано с индивидуальными особенностями и, по-видимому, с методикой оперативного вмешательства.

К вопросу о безопасности длительного применения аГПП-1

Безусловно, одним из важнейших вопросов для практикующего врача наряду с эффективностью является вопрос безопасности длительного применения аГПП-1. Необходимость длительного применения препаратов данной группы может возникнуть при различных ситуациях, в том числе и после перенесенной бариатрической операции.

В крупном исследовании изучались эффективность и безопасность длительного применения для лечения ожирения, среди которых важное место занимали современные аГПП-1 (лираглутид, семаглутид). В частности, в группе исследований The Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence (SCALE) были получены убедительные данные об эффективности и безопасности применения лираглутида в течение 13 месяцев [37].

Попытки исследовать возможность длительного применения аГПП-1 предпринимались и ранее. Еще в 2017 г. описаны результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности различных аГПП-1 (в т.ч. эксенатид — введение раз в неделю, лираглутид, ликсисенатид и др.) у пациентов с СД 2-го типа. Длительное многолетнее применение препаратов было безопасным, при этом не было отмечено непредсказуемых побочных эффектов [20, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

аГПП-1 представляют собой очень важный и эффективный инструмент в медикаментозной терапии ожирения на современном этапе. Препараты данной группы, исходно созданные для лечения сахарного диабета 2-го типа,

формирующегося в результате инсулинорезистентности, показали в течение многих лет достаточную эффективность и безопасность, чтобы прочно войти в арсенал основных медикаментозных средств для лечения ожирения, а также быть препаратами первой линии для снижения кардиометаболических рисков. При этом применение аГПП-1 в медикаментозной стратегии лечения ожирения требует соответствия между эффективностью, безопасностью и индивидуальными особенностями каждого пациента. Необходимы дальнейшие исследования, на основании результатов которых будут разработаны современные клинические рекомендации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л. и др. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2019. EDN: BLTEWS.
2. Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Мартынова М.В., Симаненкова А.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Клиническая медицина. 2019;98(3):210–217. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-210-217.
3. Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. Сахарный диабет. 2022;25(1):61–71. DOI: 10.14341/DM12803.
4. Головина Е.Л., Гришкевич И.Р., Ваизова О.Е., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Кудлай Д.А. Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(3):274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогада С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руктыкина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации. Лечение ожирения и коморбидных заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99. DOI: 10.14341/omet12714.
6. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):4755. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4755. EDN: CBKLP.
7. Корниенко Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. Педиатр. 2013;4(3):3–14. DOI: 10.17816/PED433-14.
8. Курочкина Н.С., Саакян С.Г., Устюжанин Д.В., Прус Ю.А., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В., Шария М.А.. Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):28–36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003.
9. Логвинова О.В., Трошина Е.А. Прогнозирование раннего ответа на терапию агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):3–12. DOI: 10.14341/omet12274.
10. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б., Матвеева Н.Н., Иванов В.С., Иванов С.Н., Худякова Н.В. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменов с синдромом полики-

- стозных яичников. Медицина: теория и практика. 2022;7(2):23–28.
11. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Платонова А.А., Карповская Е.Б., Иванов С.Н., Матвеева Н.Н., Худякова Н.В., Титова Д.О. Протекторная роль инкретинов в профилактике сердечно-сосудистого риска у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе. Медицина: теория и практика. 2023;8(2):31–39.
12. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Церцвадзе Г.К. Патологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2018;3(2):19–25.
13. Шайтарова А.В., Петрушина А.Д., Ушакова С.А. Конгресс. Человек и лекарство. Урал — 2021. Сборник материалов (тезисы докладов) г. Тюмень, 16–18 ноября 2021 г. Тюмень: Айвекс; 2021.
14. Шишкин А.Н., Темная Н.В., Худякова Н.В., Смирнов В.В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013;4:13–22. EDN: PVWJAY.
15. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Васильев Е.В., Смоляниников А.А. Жировая ткань, липидный метаболизм и иммунный ответ. Университетский терапевтический вестник. 2021;3(3):47–58.
16. Başaran N.Ç., Dotan I., Dicker D. Post metabolic bariatric surgery weight regain: the importance of GLP-1 levels Int J Obes (Lond). 2024. DOI: 10.1038/s41366-024-01461-2.
17. Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Mentz R.J., Pagidipati N.J., Chan J.C., Gustavson S.M., Iqbal N., Maggioni A.P., Öhman P., Poulter N.R., Ramachandran A., Zinman B., Hernandez A.F., Holman R.R. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(2):105–113. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Lancet+Diabetes+Endocrinol%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6.
18. Cao M., Pan Ch., Tian Y., Wang Li, Zh. Zhigang, Zh.Bin. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the potential risk of pancreatic carcinoma: a pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System and literature visualization analysis. Int J Clin Pharm. 2023;45(3):689–697. DOI: 10.1007/s11096-023-01556-2.
19. Chadda K.R., Seng Cheng T, Ong K.K. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. 2021;22(6):e13177. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Obes+Rev%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. DOI: 10.1111/obr.13177.
20. Courtney H., Nayar R., Rajeswaran C., Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017;10:79–87.
21. European Medicines Agency. Byetta; summary of product characteristics. 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf Accessed 29 May 2018.
22. European Medicines Agency. Ozempic; summary of product characteristics. 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf. Accessed 03 Sept 2018.
23. Faccioli N., Poitou C., Clément K., Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023;15(2):108–119. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-2.
24. Filippatos T.D., Panagiotopoulou T.V., Elisaf M.S. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Rev Diabet Stud. 2014;11(3-4):202–30. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Rev+Diabet+Stud%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. DOI: 10.1900/RDS.2014.11.202.
25. Friedrichsen M., Breitschaft A., Tadayon S., Wizert A., Wizert A., Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in subjects with obesity. Diabetes Obesity and Metabolism. 2020;23(6). DOI: 10.1111/dom.14280.
26. GLP-1 Receptor Agonist Market — By Drug Class (Semaglutide, Dulaglutide, Liraglutide, Exenatide), By Route of Administration (Parenteral), By Application (Type 2 Diabetes, Obesity), By Distribution (Hospital, Retail), Global Forecast, 2023–2032. <https://www.gminsights.com/toc/detail/glp-1-receptor-agonist-market>.
27. Han S.H., Safeek R., Ockerman K., Trieu N., Mars P., Klenke A., Furnas H., Sorice-Virk S. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis Aesthetic Surgery Journal. 2024;44(1):60–67.
28. Jensen A.B., Renström F., Aczél S., Folie P., Biraima-Steinmann M., Felix Beuschlein, Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study Obes Surg. 2023;33(4):1017–1025.
29. Kadouh H., Chedid V., Halawi H., Burton D.D., Clark M.M., Khemani D., Vella A., Acosta A., Camilleri M. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(5):1552–1563. DOI: org/10.1210/clinem/dgzz140.
30. Lautenbach A., Wernecke M., Huber T.B., Stoll F., Wagner J., Meyhöfer S.M., Meyhöfer S., Aberle J. The

- Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery—a Retrospective Analysis *Obes Surg.* 2022;32(10):3280–3288.
31. Liu L., Chen J., Wang L., Chen Ch., Chen Li. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1043789. DOI: 10.3389/fendo.2022.1043789.
 32. Lucas E., Simmons O., Tchang B., Aronne L. Pharmacologic management of weight regain following bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1043595.
 33. McGovern A.P., Hinton W., Correa A., Lusignan S. de. Real world evidence on the prescribing trends of glucagon-like peptide-1 agonists in UK primary care. *Diabetic Medicine.* 2016;33(S1):165. Conference: Diabetic Medicine. https://www.researchgate.net/publication/299485206_Real_world_evidence_on_the_prescribing_trends_of_glucagon-like_peptide-1_agonists_in_UK_primary_care
 34. Obesity Rates by Country 2023. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/obesity-rates-by-country>.
 35. Prasad-Reddy L., Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond *Drugs Context.* 2015;4:212283. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Drugs+Context%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=deschttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Drugs+Context%22%5BTitle+Abbreviation%5Dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213556/. DOI: 10.7573/dic.212283.
 36. Preda V., Su-Yee Khoo S., Preda T., Lord R.V. Gastroparesis with bezoar formation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: potential relevance for bariatric and other gastric surgery. *BJS Open.* 2023;7(1):169. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac169.
 37. Raven L.M., Stoita A., Feller R.B., Brown C., Greenfield J.R. Delayed Gastric Emptying with Perioperative Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists *Am J Med.* 2023;136(12):e233–e234. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.07.016.
 38. Tak Y.J., Lee S.Y. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep.* 2021;10(1):14–30.
 39. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Med.* 2017;130(6S):S4–S17. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.004.
 40. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingvay I., McGowan B.M., Rosenstock J., Tran M.T.D., Wadden T.A., Wharton S., Yokote K., Zeuthen N., Kushner R.F. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. STEP 1 Study Group expand. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/>. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.
 41. White G.E., Shu I., Rometo D., Arnold J., Korytkowski M., Luo J. Real-world weight-loss effectiveness of glucagon-like peptide-1 agonists among patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. 2023;31(2):537–544. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23622>. DOI: 10.1002/oby.23622.

REFERENCES

1. Avtomonova T.S., Aleshina E.I., Afonchikova O.L. i dr. Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2019. EDN: BLTEWS. (in Russian).
2. Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Mart'yanova M.V., Simanenkova A.V., Kokina M.A., Shlyahot E.V. Terapiya agonistami glyukagonopodobnogo peptida-1 u pacientov s saharnym diabetom i ozhireniem. [Therapy with glucagon-like peptide-1 agonists in patients with diabetes mellitus and obesity]. *Klinicheskaya medicina.* 2019;98(3):210–217. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-210-217. (in Russian).
3. Vikulova O.K., Galstyan G.R., Shestakova M.V. Analiz vliyaniya agonistov receptora glyukagonopodobnogo peptida 1 na serdechno-sosudistye iskhody u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa: obzor issledovaniy i ocenka celevoj populyacii po dannym registra saharnogo diabeta Rossijskoj Federacii. [Analysis of the effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: review of studies and assessment of the target population according to the diabetes registry of the Russian Federation]. *Saharnyjdiabet.* 2022;25(1):61–71. DOI: 10.14341/DM12803. (in Russian).
4. Golovina E.L., Grishkevich I.R., Vaizova O.E., Samojlova Yu.G., Podchinenova D.V., Matveeva M.V., Kudlaj D.A. Geneticheskie aspekty klinicheskoy effektivnosti agonistov glyukagonopodobnogo peptida 1-go tipa. [Genetic aspects of the clinical effectiveness of glucagon-like peptide type 1 agonists]. *Terapevticheskij arhiv.* 2023;95(3):274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150. (in Russian).
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mel'nichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R., Dzgoeva F.H., Eliseev M.S., Ershova E.V., Zhuravleva M.V., Zaharchuk T.A., Isakov V.A., Klepikova M.V., Komshilova K.A., Krysanova V.S., Nedogoda S.V., Novikova A.M., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Rozhivanov R.V., Romancova T.I., Ruyatkina L.A., Salasyuk A.S., Sasunova A.N., Smetanina S.A., Starodubova A.V., Suplotova L.A., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Hamoshina M.B., Chechel'nickaya S.M., Shestakova E.A., Sheremet'eva E.V. Mezhdistsiplinarnyye klinicheskiye rekomendatsii. Lecheniye ozhireniya i komorbidnykh zabolevaniy. [Treatment of obesity and comorbid diseases]. *Ozhireniye i metabolism.* 2021;18(1):5–99. DOI: 10.14341/omet12714. (in Russian).

6. Druzhilov M.A., Kuznecova T.Yu., Chumakova G.A. Mul'tiagonisty "inkretinovoj osi" kak perspektivnyj instrument upravleniya kardiometabolicheskim riskom pri sindrome visceral'nogo ozhireniya. [Multiagonists of the "incretin axis" as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity syndrome]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2022;27(4):4755. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4755. EDN: CBKLPA. (in Russian).
7. Kornienko E.A. Sovremennye predstavleniya o vzaimosvyazi ozhireniya i kishečnoj mikrobioty. [Modern ideas about the relationship between obesity and the intestinal microbiota]. Pediatr. 2013;4(3):3–14. DOI: 10.17816/PWD 433-14. (in Russian).
8. Kurochkina N.S., Saakyan S.G., Ustyuzhanin D.V., Prus Yu.A., Nozadze D.N., Sergienko I.V., Shariya M.A. Vliyanie terapii agonistami glyukagonopodobnogo peptida 1 tipa na sostoyanie belo i buroj zhirovoj tkani po dannym magnitno-rezonansnoj spektroskopii u pacientov s ozhireniem. [Effect of therapy with glucagon-like peptide type 1 agonists on the state of white and brown adipose tissue according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients]. Ateroskleroz i dislipidemii. 2023;1(50):28–36. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2023.01.0003. (in Russian).
9. Logvinova O.V., Troshina Ye.A. Prognozirovaniye ranego otveta na terapiyu agonistom retseptorov glyukagonopodobnogo peptida-1 liraglutidom u patsiyentov s ekzogennno-konstitutsional'nym ozhireniyem. [Prediction of early response to therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide in patients with exogenous constitutional obesity]. Ozhireniye i metabolism. 2020;17(1):3–12. DOI: 10.14341/omet12274. (in Russian).
10. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya E.B., Matveeva N.N., Ivanov V.S., Ivanov S.N., Hudyakova N.V. Aktual'nye voprosy kompleksnoj terapii insulinorezistentnosti i narushenij uglevodnogo obmena u sportsmenok s sindromom polikistoznyh yaichnikov. [Current issues in complex therapy of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in athletes with polycystic ovary syndrome]. Medicina: teoriya i praktika. 2022;7(2):23–28. (in Russian).
11. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Platonova A.A., Karpovskaya E.B., Ivanov S.N., Matveeva N.N., Hudyakova N.V., Titova D.O. Protektornaya rol' inkretinov v profilaktike serdechno-sosudistogo riska u pacientok s sahnym diabetom 2-go tipa v perimenopauze. Medicina: teoriya i praktika. 2023;8(2):31–39. (in Russian).
12. Tajc A.N., Vorobcova I.N., Kurdyanko L.V., Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Cercvadze G.K. Patofiziologicheskie aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznyh yaichnikov. [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. Medicina: teoriya i praktika. 2018;3(2):19–25. (in Russian).
13. Shaytarova A.V., Petrushina A.D., Ushakova S.A. Kongress. Chelovek i lekarstvo. Ural — 2021. [Man and medicine. Ural — 2021]. Sbornik materialov (teziy dokladov) g. Tyumen', 16-18 noyabrya 2021 g. Tyumen': Ayveks Publ.; 2021. (in Russian).
14. Shishkin A.N., Temnaya N.V., Khudyakova N.V., Smirnov V.V. Vliyaniye ozhireniya na remodelirovaniye miokarda u zhenshchin v perimenopauze. [The effect of obesity on myocardial remodeling in perimenopausal women]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina Publ.. 2013;4:13–22. EDN: PVWJAY. (in Russian).
15. Shcherbak S.G., Vologzhanin D.A., Vasil'ev E.V., Smol'yaninov A.A. Zhirovaya tkan', lipidnyj metabolism i immunnyj otvet. [Adipose tissue, lipid metabolism and immune response]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2021;3(3):47–58. (in Russian).
16. Başaran N.Ç., Dotan I., Dicker D. Post metabolic bariatric surgery weight regain: the importance of GLP-1 levels Int J Obes (Lond). 2024. DOI: 10.1038/s41366-024-01461-2.
17. Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Mentz R.J., Pagidipati N.J., Chan J.C., Gustavson S.M., Iqbal N., Maggioni A.P., Öhman P., Poulter N.R., Ramachandran A., Zinman B., Hernandez A.F., Holman R.R. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(2):105–113. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Lancet+Diabetes+Endocrinol%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6.
18. Cao M., Pan Ch., Tian Y., Wang Li, Zh. Zhigang, Zh.Bin. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the potential risk of pancreatic carcinoma: a pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System and literature visualization analysis. Int J Clin Pharm. 2023;45(3):689–697. DOI: 10.1007/s11096-023-01556-2.
19. Chadda K.R., Seng Cheng T, Ong K.K. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. 2021;22(6):e13177. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Obes+Rev%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. DOI: 10.1111/obr.13177.
20. Courtney H., Nayar R., Rajeswaran C., Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017;10:79–87.
21. European Medicines Agency. Byetta; summary of product characteristics. 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf Accessed 29 May 2018.
22. European Medicines Agency. Ozempic; summary of product characteristics. 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf. Accessed 03 Sep 2018.

23. Faccioli N., Poitou C., Clément K., Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;15(2):108–119. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-2.
24. Filippatos T.D., Panagiotopoulou T.V., Elisaf M.S. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3-4):202–30. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Rev+Diabet+Stud%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc. DOI: 10.1900/RDS.2014.11.202.
25. Friedrichsen M., Breitschaft A., Tadayon S., Wizert A., Wizert A., Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2020;23(6). DOI: 10.1111/dom.14280.
26. GLP-1 Receptor Agonist Market — By Drug Class (Semaglutide, Dulaglutide, Liraglutide, Exenatide), By Route of Administration (Parenteral), By Application (Type 2 Diabetes, Obesity), By Distribution (Hospital, Retail), Global Forecast, 2023–2032. <https://www.gminsights.com/toc/detail/glp-1-receptor-agonist-market>.
27. Han S.H., Safeek R., Ockerman K., Trieu N., Mars P., Klenke A., Furnas H., Sorice-Virk S. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis *Aesthetic Surgery Journal*. 2024;44(1):60–67.
28. Jensen A.B., Renström F., Aczél S., Folie P., Biraima-Steinemann M., Felix Beuschlein, Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study *Obes Surg*. 2023;33(4):1017–1025.
29. Kadouh H., Chedid V., Halawi H., Burton D.D., Clark M.M., Khemani D., Vella A., Acosta A., Camilleri M. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(5):1552–1563. DOI: 10.1210/clinem/dgz140.
30. Lautenbach A., Wernecke M., Huber T.B., Stoll F., Wagner J., Meyhöfer S.M., Meyhöfer S., Aberle J. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery—a Retrospective Analysis *Obes Surg*. 2022;32(10):3280–3288.
31. Liu L., Chen J., Wang L., Chen Ch., Chen Li. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1043789. DOI: 10.3389/fendo.2022.1043789.
32. Lucas E., Simmons O., Tchang B., Aronne L. Pharmacologic management of weight regain following bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1043595.
33. McGovern A.P., Hinton W., Correa A., Lusignan S. de. Real world evidence on the prescribing trends of glucagon-like peptide-1 agonists in UK primary care. *Diabetic Medicine*. 2016;33(S1):165. Conference: *Diabetic Medicine*. https://www.researchgate.net/publication/299485206_Real_world_evidence_on_the_prescribing_trends_of_glucagon-like_peptide-1_agonists_in_UK_primary_care.
34. Obesity Rates by Country 2023. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/obesity-rates-by-country>.
35. Prasad-Reddy L., Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond *Drugs Context*. 2015;4:212283. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Drugs+Context%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=desc<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=%22Drugs+Context%22%5BTITLE+Abbreviation%5D><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213556/>. DOI: 10.7573/dic.212283.
36. Preda V., Su-Yee Khoo S., Preda T., Lord R.V. Gastroparesis with bezoar formation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: potential relevance for bariatric and other gastric surgery. *BJS Open*. 2023;7(1):169. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac169.
37. Raven L.M., Stoita A., Feller R.B., Brown C., Greenfield J.R. Delayed Gastric Emptying with Perioperative Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists *Am J Med*. 2023;136(12):e233–e234. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.07.016. Epub 2023 Aug 9.
38. Tak Y.J., Lee S.Y. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14–30.
39. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Med*. 2017;130(6S):S4–S17. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.004.
40. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingvay I., McGowan B.M., Rosenstock J., Tran M.T.D., Wadden T.A., Wharton S., Yokote K., Zeuthen N., Kushner R.F. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *STEP 1 Study Group* expand. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/>. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.
41. White G.E., Shu I., Rometo D., Arnold J., Korytkowski M., Luo J. Real-world weight-loss effectiveness of glucagon-like peptide-1 agonists among patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. 2023;31(2):537–544. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23622>. DOI: 10.1002/oby.23622.