

Retatrutid: Nový přístup v léčbě obezity, diabetu mellitu a MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

Robert Prosecký¹, Klaudia Hálová Karoliová²

¹II. interní klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně

²Endokrinologický ústav, Praha

Obezita a metabolická onemocnění jsou globální výzvou, která vyžaduje inovativní terapeutické přístupy. Retatrutid (LY3437943) je nová farmakoterapeutická možnost, která kombinuje agonistický účinek na receptory **GLP-1, GIP a glukagonu**, čímž nabízí komplexní přístup k léčbě obezity, diabetu mellitu 2. typu a metabolických onemocnění jater (MASLD). Jeho mechanismus účinku spočívá v regulaci chuti k jídlu, zpomalení vyprazdňování žaludku, podpoře sekrece inzulinu a zlepšení energetického metabolismu. Výsledky klinické studie **TRIUMPH** prokazují významné snížení tělesné hmotnosti (až o 24,2% po 48 týdnech léčby) a zlepšení metabolických parametrů. Současně byla potvrzena jeho účinnost na snížení obsahu tuku v játrech a potenciální renoprotektivní efekt. Přestože je retatrutid slibnou terapeutickou inovací, jeho bezpečnostní profil a dlouhodobé účinky vyžadují další výzkum.

Klíčová slova: retatrutid, obezita, diabetes mellitus 2. typu, MASLD, GLP-1 agonista, GIP agonista, glukagon, metabolismus, klinické studie.

Retatrutide: A novel approach in the treatment of obesity, diabetes mellitus, and MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

Obesity and metabolic diseases represent a global challenge requiring innovative therapeutic approaches. Retatrutide (LY3437943) is a new pharmacological option that combines **agonistic action on GLP-1, GIP, and glucagon receptors**, offering a comprehensive approach to the treatment of obesity, type 2 diabetes, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Its mechanism of action includes appetite regulation, delayed gastric emptying, enhanced insulin secretion, and improved energy metabolism. Clinical trials **TRIUMPH** demonstrate significant weight loss (up to 24.2% after 48 weeks of treatment) and improvement in metabolic parameters. Additionally, its efficacy in reducing liver fat content and a potential renoprotective effect have been confirmed. Although retatrutide is a promising therapeutic innovation, its safety profile and long-term effects require further investigation.

Key words: retatrutide, obesity, type 2 diabetes mellitus, MASLD, GLP-1 agonist, GIP agonist, glucagon, metabolism, clinical trials.

Úvod

Epidemie obezity celosvětově a v ČR zvláště sílí a proto všechny možnosti, jak tento trend zvrátit, jsou vítané. Po mnoha desetiletích beznaděje v léčbě obezity se nyní etabluje řada nových léků s klinicky relevantním dopa-

dem pro pacienty trpící obezitou. Tyto léky mají příznivý dopad i na komplikace obezity a související komplikace DM 2. typu. K agonistům GLP-1 receptorů nyní nově přicházejí na scénu duplicitní a v dalším textu popisovaný triplacitní agonisti.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NW24-04-00392.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):122-129

<https://doi.org/10.36290/far.2025.041>

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 12. 5. 2025

MDr. Robert Prosecký, Ph.D., MPH

robert.prosecky@fnusa.cz

Retatrutid (LY3437943) je nový lék, který je další v řadě inovativních léků kombinujících příznivý vliv při léčbě obezity a diabetu 2. typu. Tento lék je součástí širšího trendu zaměřeného na vývoj efektivnějších a bezpečnějších farmakoterapií pro chronická onemocnění související s metabolismem. Tento článek si klade za cíl kriticky přezkoumat mechanismus účinku, klinickou účinnost a bezpečnost retatrutidu a zasadit jeho potenciální přínosy a rizika do širšího kontextu současných strategií léčby obezity a diabetu, ale i častých přidružených komplikací jako je MASLD a zhoršené renální funkce asociované s těmito onemocněními.

Metodologie

Tento přehledový článek je založen na systematické rešerši odborné literatury v databázích PubMed, Embase a Web of Science. Byly analyzovány původní práce, metaanalýzy a randomizované klinické studie publikované od roku 2022 do března 2025. Klíčová slova použitá při vyhledávání zahrnovala: „retatrutid“, „triple agonist“, „GLP-1 GIP glucagon receptor“, „obesity treatment“, „type 2 diabetes“, „MASLD“, „renal function“. Výběr článků probíhal nezávisle dvěma autory a preference byla dána publikacím v odborných impaktovaných časopisech. Nezahrnovali jsme případové zprávy a nepublikované výstupy. Celkem bylo zařazeno 35 klíčových článků a 8 registračních záznamů ze stránek ClinicalTrials.gov.

Mechanismus účinku

Retatrutid je multifunkční agonista receptorů GLP-1, GIP a glukagonu (1). Tyto hormony hrají klíčovou roli v regulaci hladiny cukru v krvi, chuti k jídlu a energetického metabolismu. Kombinací účinků na více receptorech retatrutid nabízí komplexní přístup k léčbě obezity a diabetu 2. typu.

Retatrutid je složením jednovláknový peptid konjugovaný s mastnou dikarboxylovou kyselinou. Peptidová sekvence je navržena na základě páteře molekuly peptidu GIP, spojení je realizováno prostřednictvím spojovacího článku na lysinovém zbytku v pozici 17, což umožňuje vazbu na albumin jako strategii pro prodloužení farmakokinetického poločasu a současně zajišťuje požadované farmakologické vlastnosti (2).

Retatrutid vykazuje rozdílnou účinnost na jednotlivé receptory v porovnání s jejich

endogenními ligandy – je přibližně 2,9krát méně účinný na lidský glukagonový receptor (GCGR), 2,5krát méně potentní na receptor GLP-1 (GLP-1R), avšak zhruba 8,9krát účinnější na receptor GIP (GIPR) než lidský GIP (1).

Retatrutid funguje několika způsoby přes působení na receptory pro tyto hormony:

■ GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1):

Tento hormon je produkován v L-buňkách střeva v reakci na příjem potravy (3). GLP-1 nejen zvyšuje inzulínovou sekreci stimulovanou glukózou, ale také potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu a příjem potravy (4).

Jeho hlavní funkce jsou:

- 1. Zvyšování pocitu sytosti:** Aktivací receptorů GLP-1 v hypotalamu přispívá ke snížení chuti k jídlu. Tento mechanismus se využívá v léčbě obezity a cukrovky (5, 6).
- 2. Zpomalení vyprazdňování žaludku:** GLP-1 zpomaluje motilitu žaludku, čímž snižuje rychlost absorpce glukózy a pomáhá udržet stabilní hladinu cukru v krvi (7).
- 3. Zlepšení sekrece inzulínu:** Stimuluje β -buňky pankreatu k produkci inzulínu v závislosti na hladině glukózy v krvi, čímž minimalizuje riziko hypoglykemie (5, 8).
- 4. Kardiovaskulární efekty:** Zlepšuje funkci cév a může mít ochranný vliv na srdeční sval (9).

■ GIP (glukózo-dependenční inzulínotropní polypeptid):

GIP je produkován K-buňkami v duodenu a jejunu (3). U zdravých jedinců GIP potlačuje sekreci glukagonu při hyperglykemii, ale zvyšuje ji během hypoglykemie nebo euglykemie (4).

Jeho funkce zahrnují:

- 1. Podpora sekrece inzulínu:** GIP aktivuje β -buňky pankreatu, zejména při zvýšené hladině glukózy po jídle. Jeho účinek je synergický s GLP-1 (10).
- 2. Metabolismus tuků:** GIP reguluje ukládání tuků a jejich oxidaci v tukové tkáni. T.j. ukládá tuk do fyziologicky k tomu určené tukové tkáně (11) a podporuje lipolýzu (12). U obézních jedinců a DM 2. typu může být jeho účinnost narušena (GIP rezistence) (13).

■ Glukagon:

Glukagon je hormon produkován α -buňkami pankreatu (3). Glukagon má mnoho kata-

bolických účinků, včetně stimulace produkce glukózy v játrech, lipolýzy, ketogeneze a výdeje energie (4).

Jeho funkce jsou klíčové při regulaci energetického metabolismu:

- 1. Zvyšování energetického výdeje:** Stimuluje lipolýzu (rozklad tuků) a oxidaci mastných kyselin, což přispívá ke snižování tělesného tuku (3, 14).
- 2. Regulace hladiny glukózy:** Aktivuje jaterní glykogenolýzu a glukoneogenezi, čímž zvyšuje hladinu glukózy v krvi (14).
- 3. Vliv na chuť k jídlu:** Výzkum naznačuje, že glukagon snižuje apetit (14) a působí aktivací receptorů uvnitř hypotalamického arcuatního jádra mozku (15).
- 4. Další účinky:** Zpomaluje průchod trávicím traktem, což může prodloužit pocit sytosti. Při hyperglykemii podporuje sekreci inzulínu, čímž zajišťuje metabolickou rovnováhu.

Tato kombinace účinků vede k účinnějšímu řízení tělesné hmotnosti a lepší kontrole hladiny cukru v krvi (2). GLP-1 stimuluje produkci inzulínu, aby zabránil příliš vysoké hladině cukru v krvi, zatímco glukagon vytváří novou glukózu, aby zabránil jejímu poklesu (například při hladovění nebo cvičení). Tím snižuje chuť k jídlu a zároveň dodává energii. Retatrutid, působící na všechny tři receptory současně, udržuje rovnováhu hladiny cukru v krvi, brání větším výkyvům jeho hladiny, a tím zajišťuje fyzický komfort.

Farmakodynamika a farmakokinetika

Retatrutid je jediný peptid složený z 39 aminokyselin, navržený na základě peptidového základu GIP, který stimuluje receptory GLP-1, GIP a glukagonu (GCGR). Obsahuje tři nekodované aminokyselinové zbytky: dvě α -aminoisomásele kyseliny (Aib) na pozicích 2 a 20 a jeden α -methyl-L-leucin (α MeL) na pozici 13. Aib na pozici 2 zajišťuje stabilitu vůči štěpení enzymem dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4), Aib na pozici 20 optimalizuje aktivitu GIP, farmakokinetický profil a vývojové vlastnosti, zatímco α MeL na pozici 13 podporuje optimální aktivitu GIP a glukagonu. Navíc je k peptidovému řetězci na pozici 17 lysinu připojena C20 mastná kyselina prostřednictvím spojovacího článku, což umožňuje vazbu na albumin a prodlužuje jeho farmakokinetický

poločas při zachování požadovaných farmakologických vlastností. Retatrutid vykazuje delší poločas eliminace než ostatní GLP-1 agonisté díky své struktuře a molekulární stabilitě, což umožňuje jeho aplikaci v delších intervalech (2). Účinek retatrutidu na metabolismus zahrnuje jak ovlivnění glykemie, tak příznivé změny v lipidovém profilu, čímž se výrazně liší od čistých GLP-1 agonistů. Ve studii zaměřené na obezitu vedla léčba retatrutidem ke snížení hladin plazmatických triglyceridů nalačno až o 40% a hladin cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) až o 22% po 48 týdnech terapie (16). Díky kombinaci mechanismů dokáže retatrutid efektivně snížit příjem kalorií a zvýšit jejich výdej. Retatrutid se po podání pod kůži (subkutánně) vstřebává pomalu a nejvyšší hladiny v krvi dosahuje zhruba mezi 12 až 49 hodinami po aplikaci. To znamená, že účinek nenastupuje hned, ale rozvíjí se pozvolně. Množství léku v těle (měřeno tzv. AUC a Cmax) roste úměrně s dávkou – čím vyšší dávka, tím vyšší hladina v krvi a silnější účinek (17). To znamená – tělo reaguje předvídatelně, vyšší dávka vede ke silnějšímu efektu. Toto umožňuje přesné titrování dávky podle potřeb pacienta. Retatrutid má dlouhý biologický poločas – přibližně 6 dní, což umožňuje pohodlné dávkování 1x týdně (17). Dávky ve studiích se pohybují v rozmezí 1–12 mg týdně. Nejčastěji sledovaná účinná dávka byla 8–12 mg (18). Jednou z cest vylučování retatrutidu je pravděpodobně renální exkrece. Nejde však o hlavní cestu eliminace léku, ta probíhá enzymaticky. Není tedy nutné měnit dávku dle renálních funkcí (19).

Klinické studie a účinnost

Retatrutid je podrobně studován v řadě klinických studií, které hodnotí jeho účinnost a bezpečnost u různých populací pacientů. Kromě studií věnujících se dopadu léčby retatrutidem na hmotnost, jsou k dispozici i studie hodnotící dopad na MASLD (dříve nazývané NASH). Také je k dispozici subanalýza hodnotící dopad na zhoršené renální funkce. Nejvýznamnější studie věnující se redukci hmotnosti probíhají pod názvem **TRIUMPH**.

ClinicalTrials.gov ID [NCT04881760](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04881760) (TRIUMPH)

Design studie: Studie fáze II. byla dvojitě zaslepená randomizovaná a placebem kontrolovaná, zahrnující 338 dospělých s indexem

Tab. 1. Pokles tělesné hmotnosti u obézních pacientů bez diabetu

Lék (dávka)	Pacienti (výchozí hodnoty)	Délka	Pokles hmotnosti
Semaglutid (2,4 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~105 kg); normoglykemie	68 týdnů	-14,9% (-0,22%/týden)
Liraglutid (3,0 mg 1x denně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~106 kg); 61% s prediabetem	56 týdnů	-8,0% (-0,14%/týden)
Tirzepatid (15 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~105 kg); normoglykemie	72 týdnů	-20,9% (-0,29%/týden)
Retatrutid (12 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~37 (~100 kg); normoglykemie	48 týdnů	-24,2% (-0,50%/týden)

Tabulka zobrazuje výsledky studií u obézních pacientů bez diabetu. Údaje vycházejí z programů STEP, SCALE, SURMOUNT a fáze 2 pro retatrutid. Hodnoty v závorce představují průměrné snížení tělesné hmotnosti za týden léčby

tělesné hmotnosti (BMI) 30 a vyšším, nebo s BMI v rozmezí 27 až méně než 30, pokud měli alespoň jedno onemocnění související s nadváhou. Účastníci byli náhodně rozděleni k podávání různých dávek retatrutidu nebo placebo po dobu 48 týdnů (18).

Po 48 týdnech mělo 64 až 100% účastníků ve skupinách s retatrutidem úbytek hmotnosti o 5% nebo více, ve srovnání s 27% účastníků ve skupině s placebem. Vyšší procenta účastníků dosáhla úbytku hmotnosti o 10% nebo více a 15% nebo více s retatrutidem (všechny dávky) než s placebem. Po 48 týdnech dosáhlo úbytku hmotnosti o 5% nebo více, 10% nebo více a 15% nebo více 92%, 75% a 60% účastníků, kteří dostávali 4 mg retatrutidu; 100%, 91% a 75% těch, kteří dostávali 8 mg; a 100%, 93% a 83% těch, kteří dostávali 12 mg. Průměrné změny obvodu pasu s retatrutidem se pohybovaly od -6,5 cm do -19,6 cm, ve srovnání s -2,6 cm u placebo. Redukce tělesné hmotnosti o 20% a více a 25% a více byly častější u účastníků, kteří dostávali alespoň 4 mg retatrutidu než u těch, kteří dostávali placebo. Ve skupině s 12 mg retatrutidu mělo 26% účastníků úbytek hmotnosti o 30% nebo více. Analýzy ukázaly, že větší procentní úbytky hmotnosti byly dosaženy s retatrutidem u účastníků s BMI 35 nebo více než u těch s BMI menším než 35 a u žen než u mužů.

Další běžící studie:

1. **TRIUMPH-1** (20):

■ Tato studie fáze III zkoumá účinnost a bezpečnost retatrutidu u dospělých s obezitou nebo nadváhou. Studie se zaměřuje na pacienty bez diabetu, včetně podskupin s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) a osteoartrózou (OA).

■ Studie byla zahájena v červenci 2023 a očekává se, že bude dokončena v květnu 2026.

2. **TRIUMPH-2** (21):

■ Tato studie zkoumá účinnost retatrutidu u pacientů s obezitou nebo nadváhou, kteří současně trpí diabetem 2. typu. Důraz je kladen na zlepšení glykemické kontroly a metabolických parametrů.

■ Zahájena byla v květnu 2023, přičemž dokončení je plánováno na únor 2026.

3. **TRIUMPH-3** (22):

■ Zaměřuje se na pacienty s obezitou a zavedeným kardiovaskulárním onemocněním. Studie hodnotí vliv retatrutidu nejen na redukci hmotnosti, ale také na zlepšení kardiovaskulárních parametrů.

■ Zahájení proběhlo v květnu 2023, přičemž dokončení je očekáváno v únoru 2026.

4. **TRIUMPH-4** (23):

■ Zaměřuje se na pacienty s obezitou a současným výskytem **kompensovaného cirhotického onemocnění jater**.

■ Cílem studie je zhodnotit **bezpečnost, snášenlivost a účinnost retatrutidu** u této specifické podskupiny pacientů, zejména s ohledem na jaterní funkce.

■ Studie byla zahájena v červenci 2023, s předpokládaným dokončením v **červenci 2025**.

5. **TRIUMPH-OUTCOMES** (24):

■ Tato rozsáhlá studie se zaměřuje na hodnocení vlivu retatrutidu na kardiovaskulární a renální funkce u dospělých s obezitou. Výsledky této studie mohou zásadně ovlivnit směřování léčby obezity v budoucnosti.

■ Studie byla zahájena v dubnu 2024, plánované dokončení je v únoru 2029.

6. **TRANSCEND-T2D-1** (25):

■ Studie zaměřená na pacienty s diabetem 2. typu, kteří nejsou dostatečně kompenzováni běžnou terapií.

■ Cílem je zhodnotit účinnost retatrutidu na kontrolu glykemie a tělesnou hmotnost.

- Zahájena v únoru 2024, ukončení se očekává v únoru 2026.

7. TRANSCEND-T2D-2 (26):

- Studie hodnotí účinnost a bezpečnost retatrutidu u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou léčeni inzulínem.
- Sleduje se změna HbA_{1c}, tělesné hmotnosti a výskyt hypoglykemie.
- Studie byla zahájena v lednu 2024, předpokládáné dokončení je v únoru 2026.

8. TRANSCEND-T2D-3 (27):

- Studie zaměřená na srovnání retatrutidu s jinými moderními antidiabetiky u pacientů s diabetem 2. typu.
- Hlavním cílem je posoudit účinnost v dlouhodobé glykemické kontrole a vliv na tělesnou hmotnost.
- Zahájena v lednu 2024, ukončení plánováno na březen 2026.

Perspektivy studií TRIUMPH/TRANSCEND

Klinické studie retatrutidu prokázaly jeho významný účinek na snížení hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů u pacientů s obezitou a diabetem 2. typu. Dochází jak

Tab. 2. Účinnost GLP-1 a GIP–GLP-1 analogů u pacientů s diabetem 2. typu

Lék (dávka)	Pacienti (výchozí hodnoty)	Délka	Pokles hmotnosti	Pokles HbA _{1c}
Semaglutid (1,0 mg 1x týdně)	DM2; HbA _{1c} 8,1 %; hmotnost ~92 kg	30 týdnů	-4,9% (-0,16%/týden)	-1,55% (-0,052%/týden)
Liraglutid (3,0 mg 1x denně)	DM2; HbA _{1c} ~7,9%; hmotnost ~106 kg	56 týdnů	-6,0% (-0,11%/týden)	-1,3% (-0,023%/týden)
Tirzepatid (15 mg 1x týdně)	DM2; HbA _{1c} 8,3%; hmotnost ~94 kg	40 týdnů	-13,1% (-0,33%/týden)	-2,46% (-0,058%/týden)
Retatrutid (12 mg 1x týdně)	DM2; HbA _{1c} ~8,0%; hmotnost ~100 kg	36 týdnů	-16,9% (-0,47%/týden)	-2,0% (-0,083%/týden)

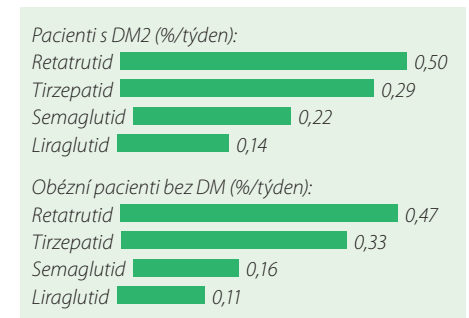
Tabulka shrnuje výsledky u pacientů s diabetem 2. typu. Uvádí se jak snížení tělesné hmotnosti, tak glykovaného hemoglobinu. Data pochází ze studií SUSTAIN, SCALE, SURPASS a fáze 2 s retatrutidem

k poklesu hmotnosti, tak ke zlepšení hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), což je klíčový marker kontroly cukru v krvi.

Studie TRIUMPH přináší podrobné poznatky o tom, jak může být retatrutid využit u různých skupin pacientů. Zaměření na podskupiny, jako jsou pacienti s diabetem, kardiovaskulárními onemocněními nebo renální dysfunkcí, umožňuje cílenější přístup k léčbě.

Studie TRIUMPH-OUTCOMES navíc přinese dlouhodobý pohled na bezpečnost a účinnost retatrutidu a může ovlivnit jeho budoucí zařazení mezi standardní terapie v léčbě obezity a jejích komplikací. Přestože konečné výsledky

Graf 1. Průměrný pokles hmotnosti při týdenním užívání medikace



nejsou dosud k dispozici, předběžné výstupy naznačují, že retatrutid může hrát klíčovou roli v léčbě obezity, diabetu 2. typu a souvisejících metabolických onemocnění.

Tab. 3. Klinické studie TRIUMPH a TRANSCEND s retatrutidem. Zdroj: ClinicalTrials.gov ID

Název studie	ID studie	Design	Populace	Počet pacientů (N)	Hlavní endpoint(y)	Sekundární endpoint(y)	Zahájení – ukončení (plán)	Stav
TRIUMPH-1	NCT05929066	Fáze III, RCT, placebo	Obezita / nadváha bez diabetu	2 300	% změna hmotnosti (week 80)	≥ 5–15% úbytek hmotnosti, změna BMI, TK, metabolické parametry	07/2023–05/2026	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-2	NCT05929079	Fáze III, RCT, placebo	Obezita / nadváha + diabetes 2. typu	1 000	% změna hmotnosti (week 80)	Změna HbA _{1c} , obvod pasu, glykemie, lipidogram	07/2023–05/2026	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-3	NCT05882045	Fáze III, RCT, placebo	Obezita + kardiovaskulární onemocnění	1 800	% změna hmotnosti (week 80)	Kardiometabolické parametry, TK, lipidy, glykemie	05/2023–02/2026	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-4	NCT05931367	Fáze III, RCT, placebo	Obezita + osteoartróza kolene	405	Změna skóre WOMAC, % změna hmotnosti	Funkce (WOMAC), kvalita života (SF-36), hmotnost	08/2023–12/2025	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-5	NCT06662383	Fáze III, RCT, vs. tirzepatid	Obezita / nadváha bez diabetu	800	% změna hmotnosti (vs. tirzepatid)	≥ 5–15% úbytek hmotnosti, BMI, metabolické parametry	11/2024–04/2027	Rekrutuje se
TRIUMPH-OUTCOMES	NCT06383390	Fáze III, RCT, event-driven (MACE, MAKE)	Obezita + ASCVD a/nebo CKD	10 000	Čas do 1. MACE nebo 1. MAKE	MACE, MAKE, UACR, eGFR, hmotnost	04/2024–02/2029	Rekrutuje se
TRANSCEND-T2D-1	NCT06354660	Fáze III, RCT, placebo	DM2 bez antidiabetik (HbA _{1c} 7–9,5%)	480	Změna HbA _{1c} (week 40)	HbA _{1c} < 7 %, hmotnost, glykemie, TK	04/2024–07/2026	Rekrutuje se
TRANSCEND-T2D-2	NCT06260722	Fáze III, RCT, vs. semaglutid	DM2 na metforminu ± SGLT2i	1 250	Změna HbA _{1c} (week 80)	Hmotnost, HbA _{1c} , potřeba intenzifikace	02/2024–03/2027	Rekrutuje se
TRANSCEND-T2D-3	NCT06297603	Fáze III, RCT, placebo	DM2 + CKD st. 3–4, na bazálních inzulínu ± SGLT2i	320	Změna HbA _{1c} (week 52)	Hmotnost, eGFR, albuminurie, HbA _{1c} , dávka inzulínu	01/2024–10/2026	Rekrutuje se

ASCVD – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, CKD – chronické onemocnění ledvin, MACE – hlavní nežádoucí KV příhody (Major Adverse Cardiovascular Events), MAKE – hlavní nežádoucí renální příhody (Major Adverse Kidney Events), AHI – index apnoe-hypopnoe, OSA – obstrukční spánková apnoe, WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (škála bolesti a funkce u osteoartrózy)

MASLD (28)

Jednalo se o 48týdenní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou podstudii studie TRIUMPH fáze II, která zahrnovala osoby s obezitou nebo nadváhou a současným výskytem jaterní steatózy spojené s metabolickou dysfunkcí (MASLD).

Z 338 účastníků splnilo 98 (29,1 %) vstupní kritérium, kterým bylo 10 % nebo více tuku v játrech podle protonové denzitometrie magnetické rezonance (MRI-PDF), aby se mohli zúčastnit podstudie MASLD. Účastníci byli randomizováni do skupin s placebem (PBO; n = 19) nebo retatrutidem 1 mg (n = 20), 4 mg (n = 19), 8 mg (n = 22) nebo 12 mg (n = 18) podávaným jednou týdně. Podstudii dokončilo 11 účastníků (58 %) ve skupině s placebem a 18 (90 %), 15 (80 %), 17 (77 %) a 15 (83 %) účastníků ve skupinách s retatrutidem 1 mg, 4 mg, 8 mg a 12 mg. Populace pro analýzu účinnosti a bezpečnosti podstudie zahrnovala 98 účastníků. Celkově dokončilo podstudii 76 (77,6 %) účastníků a 71 (72,4 %) účastníků ji dokončilo při léčbě. Méně účastníků mělo k dispozici MRI s údaji o tuku v játrech ve 48. týdnu (43,9 %) než ve 24. týdnu (78,6 %) kvůli předčasnému ukončení léčby nebo provedení zobrazovacích vyšetření mimo období návštěvy ve 48. týdnu. Po 48 týdnech byly relativní změny obsahu tuku v játrech oproti výchozí hodnotě při léčbě retatrutidem -51,3 %, -59,0 %, -81,7 % a -86,0 % pro dávky 1, 4, 8 a 12 mg, v porovnání s -4,6 % pro placebo. Všechny dávky retatrutidu ve 48. týdnu byly superiorní vůči placebu ($P < 0,001$ pro všechny dávky); odhadované rozdíly v léčbě byly -46,7 % (-70,0 až -23,4) při 1 mg, -54,4 % (-79,3 až -29,5) při 4 mg, -77,1 % (-98,8 až -55,4) při 8 mg a -81,4 % (-101,4 až -61,4) při 12 mg. Při dvou nejvyšších dávkách dosáhlo 80 % nebo více účastníků **relativního snížení jaterního tuku o ≥ 70 %** a více než 85 % dosáhlo **vymizení steatózy** definované jako obsah celkového jaterního tuku < 5 % (28). Zajímavé je, že ačkoli játra exprimují receptory pro glukagon (GCGR), neobsahují receptory pro GLP-1 ani GIP, takže účinky zprostředkované agonismem GLP-1R a GIP jsou nepřímé (29).

Renální funkce a retatrutid (30)

Studie „**Vliv retatrutidu na renální parametry u pacientů s diabetem 2. ty-**

pu a/nebo obezitou“ analyzovala data ze dvou studií fáze II, zahrnujících **281 pacientů s diabetem 2. typu (T2D) a 338 osob s obezitou** léčených různými dávkami **retatrutidu (0,5–12 mg) nebo placebem po dobu 36–48 týdnů**. Hodnocení funkce ledvin zahrnovalo **Cr-eGFR (odhadovanou glomerulární filtraci podle kreatininu), eGFR na základě cystatinu C a poměr albumin/kreatinin v moči (UACR)**. U pacientů s T2D **nedošlo ke změně Cr-eGFR**, ale **ve skupině s 12 mg retatrutidu byl významně snížen UACR**, což naznačuje možný přínos v redukci albuminurie. U pacientů s obezitou **dávky 8 mg a 12 mg zvýšily Cr-eGFR a snížily UACR**, což signalizuje **zlepšení funkce ledvin**. Výsledky byly konzistentní i při výpočtu eGFR na základě cystatinu C. **Krevní tlak se významně snížil v obou studiích**, což naznačuje i **možné kardiovaskulární benefity**. Celkově studie ukazuje, že **retatrutid může mít pozitivní vliv na funkci ledvin, zejména u obézních pacientů**, což vyžaduje další výzkum v širší populaci (31).

Výhody a potenciální rizika

Lékové interakce

Retatrutid může interagovat s léčivými ovlivňující gastrointestinální motilitu, například s anticholinergiky nebo opiáty, čímž může docházet ke změnám jeho absorpce a účinnosti. Doporučuje se také opatrnost při kombinaci s inzulinou nebo dalšími hypoglykemiky, jelikož hrozí riziko hypoglykemie. Dosavadní studie nenaznačují významné interakce s běžnými antihypertenzivy ani antidepresivy, což podporuje jeho široké využití v klinické praxi. Podobně jako u tirzepatidu může dojít ke snížení účinnosti perorální hormonální antikoncepce v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku (32).

Účinné snížení hmotnosti: Díky multifunkčnímu mechanismu retatrutid účinně snižuje tělesnou hmotnost, dávkování léků je proto nutné adekvátně upravit změněné hmotnosti. Redukce hmotnosti vede k poklesům krevního tlaku, a s tím je často nutné redukovat dávky hypotenziv. **Hypoglykemie při kombinaci s jinými antidiabetiky:** Retatrutid sám o sobě má nízké riziko hypoglykemie, avšak při **kombinaci s inzulinem nebo**

deriváty sulfonylurey může dojít ke zvýšení rizika hypoglykemie. V takových případech je doporučeno snížení dávky těchto přípravků.

Nežádoucí účinky

Jedním z hlavních omezení léčby retatrutidem je vyšší frekvence přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků, která u nejvyšších podávaných dávek dosahuje až 17 %. Tato hodnota výrazně převyšuje míru přerušení léčby pozorovanou u nejvyšší dávky tirzepatidu (15 mg týdně), kde činila 7 %, oproti 4 % u placeba (16). V souhrnné analýze randomizovaných studií byl retatrutid spojen s vyšším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s placebem, zejména nauzey (RR 2,68), zvracení (RR 4,59), zácpy (RR 3,08) a reakcí přecitlivělosti (RR 3,79), přičemž rozdíly byly statisticky významné. Naopak výskyt závažných nežádoucích účinků, přerušení léčby nebo kardiovaskulárních příhod se mezi skupinami významně nelišil (12).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální problémy, jako je nauzea, zvracení a průjem, tak je známe již z klinické praxe u GLP-1 agonistů (12). Významnou pozornost je potřeba věnovat bezpečnostnímu profilu retatrutidu s ohledem na zvýšení tepové frekvence preparátem, které je závislé na dávce. Jde o zvýšení v průměru o 4–6 tepů za minutu, zejména ve vyšších dávkách (např. 8–12 mg týdně). Nebylo zaznamenáno zvýšené riziko klinicky významných arytmií, zatím máme ale jen data z krátkodobých studií (12, 33).

Dlouhodobá bezpečnost: I když krátkodobé studie ukazují na bezpečnost retatrutidu, dlouhodobé účinky a bezpečnost je třeba ještě důkladněji prozkoumat (33).

Použití retatrutidu u rizikových skupin obézních pacientů

Obézní pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease). Úbytek tělesné hmotnosti a pokles krevního tlaku vedou ke snížení glomerulární hyperfiltrace a mohou zpomalit progresi nefropatie. Podobně jako u samotných GLP-1 analog (semaglutid, liraglutid) bylo pozorováno zlepšení renálních parametrů – např. pokles albuminurie o ~50 % při léčbě semaglutidem u pacientů s obezitou a CKD (34). Mechanisticky k tomu přispívá i protizánětlivý efekt indukovaný

úbytkem viscerálního tuku. **Potenciální výhody:** Zlepšení kontroly glykemie, krevního tlaku a dyslipidemie při léčbě retatrutidem může redukovat kardiovaskulární riziko u CKD pacientů, zatímco úbytek hmotnosti odlehčuje zátěž ledvin (30, 31). **Bezpečnostní úvahy:** Peptidová povaha retatrutidu znamená, že jeho eliminace není závislá na glomerulární filtraci, takže není nutná úprava dávky při lehké až střední renální insuficienci.

Obézní pacienti s jaterní insuficiencí (MASLD/NAFLD – Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Non-alcoholic Fatty Liver Disease). U obézních nemocných s nealkoholovou ztukovatěnou hepatopatií (NAFLD, nově MASLD) vykazuje retatrutid slibné účinky na zmírnění steatózy a zánětu. Díky trojímu agonismu zvyšuje energetický výdej (glukagonová složka) a snižuje příjem potravy (GLP-1/GIP efekt), což vede k výrazné redukci hmotnosti (15). **Potenciální výhody:** Mimo redukce jaterního tuku zlepšuje retatrutid inzulinovou senzitivitu a lipidový metabolismus (snížení triglyceridů, VLDL a non-HDL cholesterolu), což může přispět k regresi zánětu a fibrózy u NASH. Také úbytek viscerálního tuku a pokles prozánětlivých adipokinů mohou tlumit jaterní zánět (28). Ze studií s podobnými agonisty víme, že GLP-1 analog semaglutid již v klinické fázi II prokázal histologické zlepšení nealkoholické steatohepatitidy a rozsáhlá studie fáze III probíhá (35). **Bezpečnostní úvahy:** Retatrutid byl v klinických studiích dobře snášen; nejčastějšími nežádoucími účinky byly přechodné mírné až středně těžké trávicí obtíže během úvodní titrace dávky. U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou však zatím údaje chybí (do studií nebyli zařazeni), proto je u těžké hepatální insuficience nutná opatrnost.

Obézní pacienti se srdečním selháním (HFpEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction/HFrEF Heart Failure with Reduced Ejection Fraction). Obezita je významným komorbiditním faktorem u srdečního selhání – zejména u HFpEF (zachované ejekční frakce) dosahuje prevalence obezity až ~80%. Retatrutid by v této populaci mohl cílit na samotnou podstatu kardiometabolické zátěže: snižuje tělesnou hmotnost, krevní tlak a systémový zánět, vše odlehčuje kardiovaskulární systém. **HFpEF:** V nedávné studii STEP-HFpEF

vedla léčba GLP-1 analogem semaglutidem (2,4 mg týdně) u obézních pacientů s HFpEF k výraznému zlepšení symptomů a fyzické kondice. Po jednom roce došlo k většímu zlepšení funkčního stavu (KCCQ skóre) a prodloužení šestiminutové chůze (+20 m) oproti placebu provázenému významným úbytkem hmotnosti (-10,7 % vs placebo). Rovněž se snížilo riziko prvních příhod srdečního selhání (sekundární endpoint). Lze očekávat, že retatrutid díky ještě vyšší účinnosti v redukci váhy poskytne obdobný či větší prospěch obézním pacientům s HFpEF – úbytek tuku snižuje plicní tlak a zlepšuje diastolickou funkci, pokles krevního tlaku odlehčuje cirkulaci a protizánětlivé působení může zmírnit myokardiální fibrózu (36). **HFrEF:** U srdečního selhání se sníženou EF jsou data pro inkretinovou léčbu smíšená. Velké kardiovaskulární studie GLP-1 agonistů u diabetiků neprokázaly redukci hospitalizací pro HFrEF, nicméně je třeba podotknout, že tyto studie nebyly cíleny na obézní populaci. U obézních pacientů s HFrEF může kontrolovaná redukce hmotnosti zlepšit funkční kapacitu a snížit objemovou zátěž srdce, třebaže specializovanou léčbu (zejm. pomocí SGLT2 inhibitorů) nenahrazuje. **Bezpečnostní úvahy:** Inkretinová léčba ve vzácných případech způsobuje tachykardii, což může být u HFrEF nežádoucí – proto je na místě monitorace srdeční frekvence (37). Dále je třeba dbát na dostatečnou hydrataci, zejména má-li pacient diuretika, protože kombinace diurézy a gastrointestinálních ztrát při nežádoucích účincích může vést k hypotenzi. Celkově je však retatrutid vnímán jako přínosný pro obézní pacienty se srdečním selháním především skrze zlepšení rizikových faktorů (obezity, hypertenze, diabetu), a to zejména u fenotypu HFpEF.

Obézní pacienti s respirační insuficiencí (COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease, OHS – Obesity Hypoventilation Syndrome, OSA – Obstructive Sleep Apnea). U respiračních onemocnění spojených s obezitou může mít retatrutid výrazný terapeutický přínos díky redukci hmotnosti a zánětu. **Syndrom obézní hypoventilace (OHS)** často vyžaduje podstatné snížení hmotnosti, klinické guidelines uvádějí potřebu trvalého váhového úbytku ~25–30% k dosažení remise alveolární hypoventilace. Takové redukce tradičně dosahuje zejména bariatrická chi-

urgie, nicméně farmakoterapie retatrutidem (s mediánem úbytku ~24% za 48 týdnů) se této metě blíží. Lze očekávat, že významné snížení viscerálního a hrudního tuku povede ke zlepšení plicních objemů, poklesu klidové hyperkapnie a zmírnění plicní hypertenze u OHS pacientů (38). **Obstrukční spánková apnoe (OSA):** Inkretinová agonistická léčba prokázala ve studiích u obézních diabetiků také zlepšení spánkové apnoe. Metaanalýza 6 studií (1 067 pacientů) ukázala, že GLP-1 RA terapie signifikantně snižuje index apnoe-hypopnoe (AHI) v průměru o 9,5 události/hod oproti kontrolám (39). Tento efekt byl provázen poklesem tělesné hmotnosti ~11 kg a snížením systolického tlaku o ~5 mmHg. Zejména dualní agonista tirzepatid (GLP-1/GIP) vedl k většímu zlepšení AHI než čistý GLP-1 analog (liraglutid), což naznačuje, že u silně obézních pacientů by mohl být multiagonista retatrutid v ovlivnění OSA nejúčinnější. **CHOPN:** U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a obezitou vede váhový úbytek ke zlepšení ventilačních parametrů a tolerance zátěže – redukce tukové tkáně snižuje nároky na dechovou práci a zánětlivé mediátory spojené s obezitou. Retatrutid může pomoci dosáhnout postupné váhové redukce a zlepšit tak kontrolu dušnosti a kvalitu života u obézních nemocných s CHOPN (např. snížením frekvence exacerbací spojených s metabolickými komorbiditami). **Bezpečnostní úvahy:** U pacientů se závažnou respirační insuficiencí vyžadující neinvazivní ventilaci je třeba zohlednit riziko nauzey a zvracení – aspirace při noční apnoe/hypoventilaci představuje potenciální riziko. U pacientů se sarkopenickou obezitou by pokles svalové hmoty mohl zhoršit ventilační parametry, proto je u této skupiny pacientů potřeba zvláštní opatrnosti. Důraz je kladen na pomalou titraci dávky a edukaci pacienta. Celkově však zlepšení mechaniky dýchání díky úbytku hmotnosti a poklesu systémového zánětu představují významný benefit retatrutidu u této patientské skupiny.

Kontraindikace

- **Přecitlivělost na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku:** Pacienti s anamnézou alergických reakcí na složky retatrutidu by neměli tento lék užívat.
- **Těžká gastrointestinální onemocnění:** Vzhledem k tomu, že retatrutid ovlivňuje

gastrointestinální trakt, pacienti s těžkými onemocněními, jako je gastroparéza, by měli být opatrní. Retatrutid vykazuje ve studiích na zvířatech schopnost zpomalit žaludeční vyprazdňování, podobně jako jiní GLP-1R agonisté. Incidence dyspeptických potíží se neliší od studií s GLP-1 agonisty. Klinická data o jeho účincích na gastrointestinální motilitu a žlučnickovou funkci však zatím chybí, což představuje důležitou oblast budoucího výzkumu (40).

■ **Pankreatitida v anamnéze:** Podobně jako u jiných agonistů GLP-1 receptorů může existovat zvýšené riziko pankreatitidy (hlavně pro pacienty po již proběhlém onemocnění); pacienti s touto anamnézou by měli být pečlivě monitorováni. Nicméně dosavadní metaanalýzy toto riziko u této skupiny léků (GLP-1 agonistů) nepotvrdily (32, 41).

■ **Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) a MEN2 syndrom:** Na základě studií na zvířatech (zejména s GLP-1R agonisty) bylo popsáno zvýšené riziko proliferace C-buněk štítné žlázy. Proto je retatrutid kontraindikován u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC), nebo mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN2). U pacientů s uzly ve štítné žláze je vhodné zvážit UZ vyšetření a monitoraci kalcitoninu (32).

■ **Těhotenství a kojení:** Vzhledem k nedostatku dat u těhotných a kojících žen a na základě mechanismu účinku (ovlivnění metabolismu, hormonálních drah a hmotnosti), se retatrutid nedoporučuje v těhotenství. U žen ve fertilním věku by měla být během léčby zajištěna účinná antikoncepce. Pokud dojde k otěhotnění, měla by být léčba přerušena.

■ **Onemocnění jater a ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou **jaterní nebo renální insuficiencí** nebyly pozorovány signifikantní odchylky v účinnosti ani bezpečnosti. Přestože dávkování obvykle není třeba upravovat, u těžkých forem renálního nebo jaterního postižení není dostatek údajů – léčba by měla být zahajována individuálně a pod pečlivým dohledem.

Genetická variabilita

Genetická variabilita může významně ovlivnit účinnost a bezpečnost retatrutidu, což zdůrazňuje důležitost personalizovaného přístupu v léčbě obezity a diabetu. Variace v genech ovlivňujících citlivost na GLP-1, GIP nebo glukagonové receptory mohou způsobit rozdíly v reakci na léčbu mezi jednotlivci. Například polymorfismy v genech spojených s metabolismem tuků a glukózy mohou ovlivnit míru úbytku hmotnosti nebo kontrolu glykemie při podávání retatrutidu. Dosavadní výzkumy naznačují, že pacienti s určitými genetickými profily mohou mít vyšší prospěch z multifunkčních agonistů, jako je retatrutid, díky jejich širšímu působení na energetický metabolismus. Identifikace těchto genetických markerů v budoucích studiích by mohla vést k lepší predikci účinnosti léčby a umožnit cílenou terapii na základě genetického testování (42).

Budoucí perspektivy

Retatrutid představuje změnu paradigmatu v léčbě obezity a diabetu, využívající jeho trojitou agonistickou aktivitu pro zvýšené metabolické přínosy. Nicméně dlouhodobé bezpečnostní údaje jsou nezbytné pro potvrzení jeho místa v klinické praxi. Studie TRIUMPH-OUTCOMES (2024–2029) bude klíčová pro hodnocení kardiiovaskulárních

a renálních účinků. První studie fáze II ukáží srovnatelný nebo vyšší efekt než u tirzepatidu, zejména v oblasti krevního tlaku a lipidového profilu, proto se očekává pozitivní dopad na kardiiovaskulární mortalitu a morbiditu (43).

Závěr

Retatrutid je inovativní lék, který nabízí nová a účinná řešení k léčbě obezity a diabetu 2. typu. Jeho multifunkční mechanismus účinku umožňuje komplexní regulaci metabolismu, což vede k významnému snížení hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů. Přestože jsou před námi ještě další výzkumy, retatrutid již nyní představuje významný krok vpřed v oblasti farmakoterapie chronických metabolických onemocnění. Retatrutid nabízí významné výhody oproti tirzepatidu a čistým GLP-1 agonistům, jako je semaglutid. Zatímco tirzepatid kombinuje účinky na GLP-1 a GIP receptory, retatrutid přidává i agonistické působení na glukagonové receptory, což vede k širšímu spektru metabolických účinků, včetně zvýšení energetického výdeje a oxidace tuků. Klinické studie ukazují, že retatrutid může dosáhnout výraznějšího úbytku tělesné hmotnosti – až o 24,2 % po 48 týdnech léčby (18), což překonává výsledky dosažené semaglutidem (průměrný pokles 15–17%). Retatrutid vykazuje dávkově závislý efekt v působení na tělesnou hmotnost do úrovně 8 mg; další zvýšení na 12 mg již vedlo jen k marginálnímu rozdílu (18).

Díky kombinaci účinků na tři klíčové receptory představuje retatrutid komplexnější přístup k léčbě obezity, diabetu 2. typu a metabolických onemocnění, přičemž poskytuje slibné výsledky i u pacientů s komorbiditami, jako jsou kardiiovaskulární onemocnění nebo MASLD.

LITERATURA

- Li W, Zhou Q, Cong Z, et al. Structural insights into the triple agonism at GLP-1R, GIPR and GCGR manifested by retatrutide. *Cell Discov.* 2024;10(1):77.
- 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(9):1234-1247.e9.
- Jakubowska A, Roux CWL, Viljoen A. The Road towards Triple Agonists: Glucagon-Like Peptide 1, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon Receptor - An Update. *Endocrinol Metab.* 2024;39(1):12-22.
- Müller TD, Finan B, Clemmensen C, et al. The New Biology

- and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017;97(2):721-766.
- Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism.* 2014;63(1):9-19.
- Meier JJ, Nauck MA. Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(4):587-606.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157.

- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
- Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710-2716.
- Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):499-512.
- Pasqualotto E, Ferreira ROM, Chavez MP, et al. Effects of once-weekly subcutaneous retatrutide on weight and metabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Open.* 2024;24:100321.

13. Fukuda M. The Role of GIP Receptor in the CNS for the Pathogenesis of Obesity. *Diabetes*. 2021;70(9):1929-1937.
14. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):22-31.
15. Novikoff A, Müller TD. The molecular pharmacology of glucagon agonists in diabetes and obesity. *Peptides*. 2023;165:171003.
16. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
17. 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 Lond Engl*. 2022;400(10366):1869-1881.
18. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-526.
19. Heerspink HJL, Lu Z, Du Y, et al. The Effect of Retatrutide on Kidney Parameters in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and/or Obesity. *Kidney Int Rep*. 2025;S2468024925001925.
20. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-1 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929066>
21. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-2 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929079>.
22. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-3 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05882045>.
23. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-4 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05931367>.
24. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-OUTCOMES [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383390>.
25. Eli Lilly and Company. TRANSCEND-T2D-1 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354660>.
26. Eli Lilly and Company. TRANSCEND-T2D-2 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260722>.
27. Eli Lilly and Company. TRANSCEND-T2D-3 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297603>.
28. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2037-2048.
29. Lyons SA, Beaudry JL. Synergistic Combinations of Gut- and Pancreas-Hormone-Based Therapies: Advancements in Treatments for Metabolic Diseases. *Endocrinology*. 2023;164(11):bqad153.
30. Heerspink HL, Lu Z, Du Y, et al. 754-P: Effect of Retatrutide on Kidney Parameters in People with Type 2 Diabetes and/or Obesity – A Post-Hoc Analysis of Two Phase 2 Trials. *Diabetes*. 2024;73(Supplement_1):754-P.
31. Lilly E. A phase 2b, double-blind study to investigate the effect of LY3437943 on renal function in participants with overweight or obesity and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
32. Deravi M, Piszczatoski C, Phillips B, et al. The “Weight” for a New Agent Is Almost Over: A Commentary on the Novel Triagonist Retatrutide for Obesity. *J Pharm Technol*. 2024;40(6):300-305.
33. Ray A. Retatrutide: a triple incretin receptor agonist for obesity management. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):1003-1008.
34. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nat Med*. 2025;31(1):278-285.
35. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, et al. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(11–12):1525-1533.
36. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-1084.
37. 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. *The Lancet*. 2023;402(10401):529-544.
38. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6-24.
39. Li M, Lin H, Yang Q, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2025;48(4):zsae280.
40. Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, et al. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. *Endocrinology*. 2024;166(1):bqae155.
41. Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2022;28(3):333-341.
42. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9.
43. Salmen T, Potcovaru CG, Bica IC, et al. Evaluating the Impact of Novel Incretin Therapies on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Early Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1322.