



Inkretínové agonisty v liečbe MASLD a MASH: Porovnanie trojice terapeutických prístupov

MUDr. Ľubomír Horák¹, RNDr. Anna Šarocká, PhD.²

¹MUDr. Ľubomír Horák spol. s r. o., Vrábľa

²Katedra botaniky a genetiky, Fakulta prírodných vied a informatiky, Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Nitra

Metabolicky asociované steatotické ochorenie pečene (MASLD) a jeho progresia k metabolicky asociovannej steatohepatitíde (MASH) sú časté chronické ochorenia pečene, najmä u pacientov s obezitou a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Klinické možnosti liečby sú stále limitované a neexistujú lieky špecificky indikované pre MASLD alebo MASH. V ostatných rokoch sa významne presadili agonisty inkretínových receptorov, ktoré komplexne modulujú glukózovú homeostázu, telesnú hmotnosť a metabolický profil pacientov. Selektívne GLP-1 (glukagónu podobný peptid 1) agonisty, ako semaglutid, preukázali schopnosť znižovať telesnú hmotnosť, zlepšovať glykemickú kontrolu a podporovať priaznivú metabolickú adaptáciu. Duálne agonisty GLP-1/GIP (glukózovo-dependný inzulínotropný polypeptid), napríklad tirzepatid, vykazujú synergický účinok s väčším úbytkom hmotnosti a zlepšením glykémie a lipidového profilu. Trojité agonisty GLP-1/GIP/GCGR (glukagónový receptor), ako retatrutid, ktoré sú zatiaľ vo fáze ranných klinických štúdií, naznačujú vysoký potenciál pre výrazný úbytok telesnej hmotnosti, moduláciu metabolizmu tukov a zlepšenie inzulínovej senzitivity. Všetky tri skupiny liekov sú väčšinou dobre tolerované s najčastejšími nežiaducimi účinkami gastrointestinálneho charakteru. Riziko hypoglykémie je nízke mimo kombinácie s inzulínom alebo sulfonylureou. Predbežné údaje tiež naznačujú priaznivý vplyv na obvod pásu, krvný tlak a fyzickú funkciu. Tieto štúdie podporujú využitie selektívnych, duálnych a trojitých inkretínových agonistov pri MASLD a MASH. Budúci výskum by sa mal zamerať na dlhodobé sledovanie účinnosti a bezpečnosti, personalizovanú stratifikáciu pacientov, porovnanie medzi jednotlivými triedami agonistov a identifikáciu prediktorov terapeutickej odpovede.

Kľúčové slová: semaglutid, tirzepatid, retatrutid

Incretin agonists in the treatment of MASLD and MASH: A comparison of three therapeutic approaches

Metabolically associated steatohepatitis (MASLD) and its progression to metabolically associated steatohepatitis (MASH) are common chronic liver diseases, especially in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus (DM2). Clinical treatment options are still limited and there are no drugs specifically indicated for MASLD or MASH. In recent years, incretin receptor agonists have gained significant popularity, which comprehensively modulate glucose homeostasis, body weight and metabolic profile of patients. Selective GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonists, such as semaglutide, have demonstrated the ability to reduce body weight, improve glycemic control and promote favorable metabolic adaptation. Dual GLP-1/GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) agonists, such as tirzepatide, show a synergistic effect with greater weight loss and improvements in glycemic and lipid profiles. Triple agonists of the GLP-1/GIP/GCGR (glucagon receptor), such as retatrutide, are still in early clinical trials and show high potential for significant weight loss, modulation of fat metabolism, and improvement of insulin sensitivity. All three classes of drugs are generally well tolerated, with the most common adverse effects being gastrointestinal. The risk of hypoglycemia is low except in combination with insulin or sulfonylureas. Preliminary data also suggest beneficial effects on waist circumference, blood pressure, and physical function. These studies support the use of selective, dual, and triple incretin agonists in MASLD and MASH. Future research should focus on long-term efficacy and safety monitoring, personalized patient stratification, comparison between agonist classes, and identification of predictors of therapeutic response.

Key words: semaglutide, tirzepatide, retatrutide

Via pract., 2026;23(2):62-65

■ ÚVOD

S metabolickou dysfunkciou asociované steatotické ochorenie pečene (MASLD) patrí medzi najčastejšie chronické ochorenia pečene s narastajúcou prevalenciou, pričom obezita a diabetes mellitus 2. typu (DM2) významne podporujú jeho progresiu k metabolicky asociovannej steatohepatitíde (MASH), rozvoju fibrózy a v niektorých prípadoch aj hepatocelulárnemu karcinómu. Klinické možnosti liečby sú zatiaľ limitované a neexistujú lieky špecificky indikované na liečbu MASLD alebo MASH.

V ostatných rokoch sa významne presadili agonisty inkretínových receptorov, ktoré komplexne modulujú glukózovú homeostázu, telesnú hmotnosť a metabolický profil pacientov. Medzi najviac skúmané patria:

1. selektívne GLP-1 (glukagónu podobný peptid 1) agonisty (napr. semaglutid),
2. duálne GLP-1/ GIP (glukózovo-dependný inzulínotropný polypeptid) agonisty (napr. tirzepatid),

3. trojité agonisty GLP-1/GIP/GCGR (glukagónový receptor) (napr. retatrutid).

Tieto látky nielen zlepšujú glykemickú kontrolu a podporujú úbytok telesnej hmotnosti, ale zároveň vykazujú hepatoprotektívne účinky – znižujú obsah tuku v pečeni, tlmia zápal a modulujú fibrotické dráhy, čím predstavujú perspektívny krok ku komplexnej metabolickej terapii MASLD a MASH (1).

■ MECHANIZMUS ÚČINKU

■ Selektívne GLP-1 agonisty (semaglutid)

Semaglutid je dlhodobo pôsobiaci agonista receptora GLP-1 (GLP-1R), G-proteínom spojeného receptora signalizujúceho primárne cez dráhu Gs/cyklický adenosínmonofosfát (cAMP). Aktivácia GLP-1R vedie k zvýšeniu intracelulárneho cAMP a následnej aktivácii proteínkinázy A (PKA) a bielkoviny priamo aktivovanej cAMP (Epac), čo podmie-



ňuje glukózovo-dependentnú sekréciu inzulínu a supresiu glukagónu (2).

Metabolické účinky sú sprostredkované moduláciou osi inzulín–glukagón a reguláciou energetickej homeostázy. Aktivácia GLP-1R v centrálnom nervovom systéme vedie k stimulácii anorexigénnych pro-opiomelanokortín (POMC)/kokaínom a amfetamínom regulovaný transkript (CART) neurónov a inhibícii orexigénnych neuropeptid Y (NPY)/aguti-príbužný peptid (AgRP) dráh, čím sa znižuje energetický príjem a telesná hmotnosť. Súčasne dochádza k spomaleniu gastrointestinálnej motility, čo zlepšuje postprandiálnu glykemickú odpoveď (2, 3).

Na úrovni periférneho metabolizmu semaglutid zlepšuje inzulínovú senzitivitu a znižuje tok voľných mastných kyselín do pečene. Experimentálne údaje poukazujú na moduláciu kľúčových metabolických regulátorov lipidového metabolizmu vrátane adenosínmonofosfátom aktivovanú proteínkinázu (AMPK) závislých dráh, čo vedie k potlačeniu de novo lipogenézy a podpore oxidácie mastných kyselín. Sekundárne sa znižuje lipotoxicita a systémový nízkošupňový zápal, čím sa vytvára priaznivé metabolické prostredie pre zlepšenie hepatálnej steatózy a zápalových zmien pri MASLD/MASH (4).

■ Duálne GLP-1/GIP agonisty (tirzepatid)

Tirzepatid je prvá generácia duálnych inkretínových agonistov, ktorá súčasne aktivuje receptory pre glukózovo-dependentný inzulínotropný polypeptid (GIPR) a GLP-1R v jednej molekule. Jeho sekvencia je modifikovaná pridaním C20 mastného diacidu, čo umožňuje reverzibilné väzby na albumín a predlžuje jeho biologický polčas na približne päť dní, a tým umožňuje jeho podávanie raz týždenne (5).

Na intracelulárnej úrovni tirzepatid aktivuje GIPR aj GLP-1R, čo vedie k stimulácii adenylátcyklázy a zvýšeniu tvorby cAMP v cieľových bunkách. Zvýšené cAMP následne aktivuje PKA a ďalšie downstream signálne dráhy, ktoré modulujú bunkové odpovede na metabolické a energetické stimuly (6).

Aktivácia GLP-1 receptorov zvyšuje glukózovo-dependentnú sekréciu inzulínu z β -buniek pankreasu a súčasne potláča produkciu glukagónu, čo vedie k lepšej glykemickej kontrole. Okrem toho spomaľuje gastrointestinálne vyprázdňovanie a potláča apetít prostredníctvom centrálnych satietálnych dráh, čím sa redukuje energetický príjem (7).

Aktivácia GIP receptorov dopĺňa tieto účinky zosilnením inzulínotropnej odpovede β -buniek pri glukóze a zlepšením inzulínovej senzitivity v adipocytoch, čím moduluje metabolizmus tukového tkaniva a podporuje efektívnejšie využitie lipidov s redukciou ich akumulácie. Kombinovaná aktivácia oboch receptorov spôsobuje synergický efekt v porovnaní s čistými GLP-1 agonistami, čo sa prejavuje vyšším úbytkom telesnej hmotnosti, zlepšením glykemických parametrov a priaznivými zmenami v lipidovom profile (7).

Predpokladané biochemické účinky tirzepatidu zahŕňajú podporu oxidácie tukov a zvýšené využitie mastných kyselín ako zdroja energie. Kombinované inzulínotropné, anorektické a metabolické pôsobenie vysvetľuje jeho výraznejší vplyv na úbytok telesnej hmotnosti a lepšiu glykemickú kontrolu v porovnaní s klasickými GLP-1 agonistami (8).

■ Trojitý agonista GLP-1/GIP/GCGR (retatrutid)

Retatrutid je trojitý agonista GLP-1, GIP a GCGR, navrhnutý na synergickú aktiváciu inkretínovej a glukagónovej signalizácie. Podobne ako predchádzajúce látky obsahuje modifikácie predlžujúce polčas a zvyšujúce afinitu k receptorom (9).

V pankrease aktivuje GLP-1 a GIP receptory, čo vedie ku glukózovo-dependentnej aktivácii adenylátcyklázy, zvýšeniu cAMP a aktivácii PKA a Epac, stimulujúcej sekréciu inzulínu a inhibíciu glukagónu. GIP komponent zlepšuje inzulínovú senzitivitu adipocytov prostredníctvom modulácie IRS–PI3K–Akt dráhy (10). Aktivácia GCGR v pečeni stimuluje cAMP–PKA dráhu a bielkoviny viažuce sa na element odpovedajúci na cAMP (CREB), čo zvyšuje transkripciu génov β -oxidácie mastných kyselín (ACOX1) a moduluje glukoneogézu, podporuje energetický výdaj a zlepšuje hepatálnu glukózu. Súčasne AMPK a receptory aktivované peroxizómovými proliferátormi alfa (PPAR- α) inhibujú lipogézu a podporujú β -oxidáciu (11).

Predpokladá sa, že trojitá aktivácia receptorov GLP-1/GIP/GCGR prináša synergický efekt, umožňuje výraznejší úbytok telesnej hmotnosti, redukcii steatózy a zlepšenie metabolického profilu v porovnaní s mono- alebo duálnymi agonistami. Retatrutid predstavuje perspektívnu novú triedu terapeutík pre MASLD, obezitu a komplexné metabolické poruchy (9).

■ Klinické účinky

Klinické štúdie so semaglutidom, tirzepatidom a retatrutidom preukázali ich účinnosť a bezpečnosť pri liečbe MASLD a MASH. Semaglutid znižuje glykovaný hemoglobín (HbA1c) a telesnú hmotnosť a má priaznivý metabolický profil. Tirzepatid podporuje úbytok telesnej hmotnosti a zlepšuje glykémiu. Retatrutid, zatiaľ v predbežných štúdiách, ukazuje potenciál pre výrazný úbytok telesnej hmotnosti a zlepšenie glykemických parametrov. Nežiaduce účinky všetkých liekov sú prevažne mierne až stredne závažné a gastrointestinálneho charakteru.

■ BEZPEČNOSŤ A TOLERANCIA

Všetky tri skupiny liekov sú väčšinou dobre tolerované. Najčastejšie sú gastrointestinálne ťažkosti – nauzea, hnačka a zápcha. Riziko hypoglykémie je nízke, pokiaľ sa lieky nekombinujú s inzulínom alebo sulfonylureou. Pri významnom úbytku hmotnosti sa môže zvýšiť riziko žlčových kameňov. Dlhodobé údaje, najmä pri trojitých agonistoch a u pacientov bez DM2, sú stále predmetom výskumu.

■ POROVNANIE A PERSPEKTÍVY

- Semaglutid – vhodný pri miernej MASLD, silný účinok na GLP-1 dráhu, dobre tolerovaný.
- Tirzepatid – vhodný pri obezite, DM2 a pokročilej MASLD, širší metabolický účinok, vyššia účinnosť.
- Retatrutid a ďalšie trojité agonisty – perspektívna nová generácia, potenciál maximalizovať úbytok hmotnosti a redukcii tuku, potrebné ďalšie štúdie.

■ Budúci výskum by sa mal zamerať na:

- biomarkery odpovede,
- personalizovanú stratifikáciu pacientov,
- dlhodobé sledovanie histologických a metabolických výsledkov,
- porovnanie účinnosti medzi triedami agonistov.



Tabuľka 1. Klinické štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť semaglutidu, tirzepatidu a retatrutidu u pacientov s MASH a MASLD

Liečivo	Štúdia a liečba	Hlavné výsledky	Ref.
Semaglutid	RCT n = 632 DM2 vek: 57,1 perorálne 2,5 – 10 mg denne, subkutánne 1,0 mg 26 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c: perorálne - 0,7% až - 1,9%; subkutánne -1,9% vs. placebo -0,3% • ↓ telesná hmotnosť: perorálne -2,1 až -6,9 kg; subkutánne -6,4 kg vs. placebo -1,2 kg • najčastejšie AEs: gastrointestinálne, mierne až stredne závažné (63 – 86% perorálne, 81% subkutánne, 68% placebo) 	(12)
	RCT n = 535 SS po 20-týždňovej run-in fáze (priemerný úbytok hmotnosti 10,6%)/268 KS vek: 46 subkutánne, pokračovanie liečby 48 týždňov (týždeň 20 – 68), týždenná dávka 2,4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ telesná hmotnosť -7,9% vs. +6,9% po prechode na placebo (rozdiel -14,8 p.b.; 95% CI -16,0 až -13,5; P < 0,001) • ↓ obvod pásu -9,7 cm • ↓ systolický tlak -3,9 mmHg • ↑ SF-36 fyzická funkcia +2,5 bodu • gastrointestinálne AEs: 41,9% vs. 26,1% placebo • ukončenie liečby pre AE 2,4% vs. 2,2% placebo 	(13)
	RCT n = 407 SS/204 KS vek: 46 subkutánne 2,4 mg/týždeň 68 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ telesná hmotnosť -16,0% vs. -5,7% placebo (rozdiel -10,3 p.b.; 95% CI -12,0 až -8,6; P < 0,001) ↓ ≥ 5% telesnej hmotnosti: 86,6% vs. 47,6% ↓ ≥ 10%: 75,3% vs. 27,0%, ↓ ≥ 15%: 55,8% vs. 13,2% • gastrointestinálne AE: 82,8% vs. 63,2% • liečba ukončená pre AE 3,4% vs. 0% 	(14)
Tirzepatid	RCT n = 316 DM2 vek: 57 perorálne 1/5/10/15 mg 26 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c: 1 mg -1,06%, 5 mg -1,73%, 10 mg -1,89%, 15 mg -1,94% vs. placebo -0,06% ↑ % pacientov s HbA1c < 7%: 33 – 90% vs. 12% placebo • ↓ telesná hmotnosť: -0,9 až -11,3 kg vs. -0,4 kg placebo, -2,7 kg dulaglutide • dávkovo dependentné zníženie obvodu pásu, triglyceridov a LDL/HDL nezmenené • najčastejšie AEs: GI (nauzea, hnačka, vracanie), znížený apetít, väčšinou mierne až stredne závažné, žiadna závažná hypoglykémia 	(15)
	RCT n = 475 DM2 vek: 60,6 perorálne 5/10/15 mg 1x týždenne, 40 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c: 5 mg -2,11%, 10 mg -2,40%, 15 mg -2,34% vs. placebo -0,86% ↑ % pacientov s HbA1c < 7%: 85 – 90% vs. 34% placebo • ↓ telesná hmotnosť: 5 mg -5,4 kg, 10 mg -7,5 kg, 15 mg -8,8 kg vs. placebo +1,6 kg • najčastejšie AEs: GI (hnačka 12 – 21%, nauzea 13 – 18% vs. placebo 10 – 30%), väčšinou mierne až stredne závažné, žiadna závažná hypoglykémia 	(16)
	Fáza 3RCT n = 363 TS/115 KS vek: 54,1 perorálne 5/10/15 mg 40 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c 5 mg -1,87%, 10 mg -1,89%, 15 mg -2,07% vs. placebo +0,04% ↓ % pacientov s HbA1c < 7%: 87 – 92% vs. 20% placebo ↓ % pacientov s HbA1c ≤ 6,5%: 81 – 86% vs. 10% placebo ↓ % pacientov s HbA1c < 5,7%: 31 – 52% vs. 1% placebo • ↓ telesná hmotnosť 7,0 – 9,5 kg • dávkovo dependentné GI AEs: nauzea 12 – 18%, hnačka 12 – 14%, vracanie 2 – 6%, žiadna závažná hypoglykémia • 1 úmrtie v placebo skupine 	(17)
Retatrutid	Fáza 2 n = 190 RS/45 KS vek: 56,1 RS/57,6 KS perorálne 0,5 mg 4 mg 4 (2 → 4) mg 8 (2 → 4 → 8) mg 8 rýchlo (4 → 8) mg 12 (2 → 4 → 8 → 12) mg 36 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c -0,43% (0,5 mg) až -2,02% (12 mg postupne) v porovnaní s -0,01% pre placebo a -1,41% pre 1,5 mg dulaglutide; redukcia štatisticky významne väčšia než placebo pre všetky dávky ≥ 1,5 mg a vyššia než dulaglutide pre 8 mg pomalá a 12 mg postupná skupina • ↓ telesná hmotnosť -3,19% (0,5 mg) až -16,94% (12 mg postupne) vs. -3,00% placebo a -2,02% 1,5 mg dulaglutide; pre dávky ≥ 4 mg štatisticky významne väčší úbytok telesnej hmotnosti • mierne až stredne závažné GI nežiaduce účinky (nauzea, hnačka, vracanie, zápcha) u 35% účastníkov, bez závažnej hypoglykémie alebo úmrtí 	(18)
	Fáza 1b n = 52 RS/15 KS vek: 58,1 RS/58,8 KS perorálne 0,5 mg 1,5 mg 3 mg 6 (3 → 6) mg 12 (3 → 6 → 9 → 12) mg 16 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ HbA1c -1,2% až -1,6% (dávky 3 mg, 3/6 mg a 3/6/9/12 mg) oproti placebo • ↓ priemerná denná plazmatická glukóza -2,8 až -3,1 mmol/L (dávky 3 mg, 3/6 mg a 3/6/9/12 mg) oproti placebo • ↓ telesná hmotnosť až -8,96 kg (3/6/9/12 mg), redukcia závislá od dávky • najčastejšie nežiaduce účinky gastrointestinálneho typu (nauzea, hnačka, vracanie), celkové TEAE u 54 – 63% účastníkov, bez závažnej hypoglykémie • farmakokinetika dávkovo proporčná, biologický polčas približne 6 dní 	(19)
	Fáza 2 n = 268 RS/70 KS vek: 48,19 RS/48 KS perorálne 1 mg 4 mg (p.d. 2 mg) 4 mg (p.d. 4 mg) 8 mg (p.d. 2 mg) 8 mg (p.d. 4 mg) 12 mg (p.d. 2 mg) 48 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ telesná hmotnosť po 24 týždňoch: 1 mg -7,2%, 4 mg -12,9%, 8 mg -17,3%, 12 mg -17,5% vs. placebo -1,6% • ↓ telesná hmotnosť po 48 týždňoch: 1 mg -8,7%, 4 mg -17,1%, 8 mg -22,8%, 12 mg -24,2% vs. placebo -2,1% • percentuálne zastúpenie účastníkov s redukciami hmotnosti ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% po 48 týždňoch: 4 mg - 92%/75%/60%; 8 mg - 100%/91%/75%; 12 mg - 100%/93%/83%; placebo - 27%/9%/2% • najčastejšie nežiaduce účinky gastrointestinálneho typu, väčšinou mierne až stredne závažné, do značnej miery zmiernené nižšou počiatočnou dávkou • dávkovo závislé zvýšenie srdcovej frekvencie, maximum po 24 týždňoch s následným poklesom 	(20)

AEs – nežiaduce udalosti, CI – interval spoľahlivosti, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, GI – gastrointestinálny, HbA1c – glykovaný hemoglobín, HDL – lipoproteín s vysokou hustotou, KS – kontrolná skupina, LDL – lipoproteín s nízkou hustotou, n – počet účastníkov štúdie, p.b. – percentuálny bod, P – p-hodnota štatistickej významnosti, p.d. – počiatočná dávka, RCT – randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia, RS – skupina s retatrutidom, SF-36 – dotazník kvality života, SS – skupina so semaglutidom, TEAE – nežiaduca udalosť vzniknutá počas liečby, TS – skupina s tirzepatidom



ZÁVER

Selektívne, duálne a trojité agonisty inkretínových receptorov predstavujú sľubnú terapeutickú možnosť pre pacientov s MASLD a MASH. Klinické štúdie preukázali ich schopnosť zlepšiť glykémiu, znížiť telesnú hmotnosť a priaznivo ovplyvniť metabolický profil, pričom bezpečnostný profil je väčšinou priaznivý. Budúci výskum by mal potvrdiť dlhodobé účinky, optimalizovať dávkovanie a identifikovať pacientov najviac profitujúcich z jednotlivých tried liekov.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú informácie o potenciálnom konflikte záujmov.

RNDr. Anna Šarocká, PhD.

*Katedra botaniky a genetiky, Fakulta prírodných vied a informatiky,
Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre
Nábřežie mládeže 3919, 949 01 Nitra
sarocka.anna@gmail.com*

Literatúra

1. Minárik P. Účinky esenciálnych fosfolipidov pri liečbe MASLD: výsledky novej štúdie EXCEL (2024). *Gastroenterológia pre prax*. 2025;24(4):201-204.
2. Papakonstantinou I, Tsioufis K, Katsi V. Spotlight on the mechanism of action of semaglutide. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(12):14514-14541.
3. Ard J, Fitch A, Fruh S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Adv Ther*. 2021;38(6):2821-2839.
4. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, et al. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(10):102849.
5. Oh TJ. GLP-1/GIP receptor agonists: mechanism of action of tirzepatide. *J Korean Diabetes*. 2024;25(2):76-81.
6. Seshadri KG. Biased agonism in incretin-based therapies. *Int J Clin Metab Diabetes*. 2025;30502071251336542.
7. Galindo RJ, Cheng AY, Longuet C, Ai M, et al. Insights into the mechanism of action of tirzepatide: a narrative review. *Diabetes Ther*. 2025;1-22.
8. Gasbjerg LS, Rosenkilde MM, Meier JJ, et al. The importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor activation for the effects of tirzepatide. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(11):3079-3092.
9. Abdul-Rahman T, Roy P, Ahmed FK, et al. The power of three: retatrutide's role in modern obesity and diabetes therapy. *Eur J Pharmacol*. 2024;985:177095.
10. Truong XT, Lee DH. Hepatic insulin resistance and steatosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: new insights into mechanisms and clinical implications. *Diabetes Metab J*. 2025;49(5):964-986.
11. Kimura T, Pydi SP, Pham J, et al. Metabolic functions of G protein-coupled receptors in hepatocytes – potential applications for diabetes and NAFLD. *Biomolecules*. 2020;10(10):1445.
12. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(15):1460-1470.
13. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425.
14. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413.
15. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2180-2193.
16. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.
17. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155.
18. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023;402(10401):529-544.
19. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet*. 2022;400(10366):1869-1881.
20. 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.