

Schnell abnehmen – und nachher?

Moderne Adipositas therapie

Abnehmen bleibt schwierig, auch wenn heute neue Medikamente zur Verfügung stehen. Welche Aspekte man bei Ernährungsberatung und bei der medikamentösen Therapie besonders berücksichtigen soll, erklärte Dr. med. Lukas Burget, Leitender Arzt Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital Luzern.

Oft wird diskutiert, zu welcher Zeit man wie viel essen soll. Englisches Frühstück oder spanisches Nachtessen? Diese Frage wollte eine kleine Studie mit 16 übergewichtigen Probanden klären und die Folgen dieser unterschiedlichen zeitlichen Essensmuster untersuchen. In einer Crossover-Studie bekamen bei identischer isokalorischer Ernährung und gleichem Schlaf-Wach-Zyklus die eine Gruppe die meisten Kalorien am Vormittag, die andere am Nachmittag und Abend. Spätes Essen erhöhte den Hunger und veränderte die appetitregulierende Hormone ungünstig; zudem verringerte sich der Energieverbrauch im Wachzustand (1). Die Ursache scheint ein unterschiedliches Aktivieren und Deaktivieren verschiedener Gene, die den Stoffwechsel selbst, wie auch den Lipidstoffwechsel und andere metabolische Prozesse im Körper steuern.

Junkfood

Einen Einfluss auf das Körpergewicht scheint auch die Art der Nahrung zu haben. In einer Studie mit 20 übergewichtigen Probanden ass die eine Gruppe während zwei Wochen Junkfood, die andere kochte selbst mit frischen Zutaten. Bei beiden Gruppen war die Kalorienmenge nicht limitiert. Die Gruppe, die Junkfood gegessen hat, nahm täglich 500 Kalorien mehr zu sich als die Gruppe, die selber kochte. Dies führte bei der Junkfood-Gruppe zu einer Zunahme des Körpergewichts, bei der anderen Gruppe zu einer Abnahme. Junkfood fördert also die Adipositas, denn es enthält mehr Zucker, mehr gesättigte Fettsäuren und ein schlechteres Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren, hat aber weniger Ballaststoffe. Junkfood ist preisgünstig und wird deshalb von Personen aus sozial schwächeren Schichten häufiger konsumiert.

Adipositas weltweit auf dem Vormarsch

In den USA hat in den letzten Jahrzehnten das Übergewicht besonders stark zugenommen. Bereits gibt es Bundesstaaten mit einer Adipositasrate von ≥ 30 Prozent (3). Dieser Trend ist weltweit zu beobachten. Auch in Ländern, wo noch vor wenigen Jahrzehnten Hunger herrschte, nimmt die Adipositasrate zu (4). In der Schweiz sind 12 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen adipös. 42 Prozent der Bevölkerung sind übergewichtig oder adipös. Auch hier ist die Tendenz steigend (5).

Die Adipositas ist stark genetisch determiniert. Für die Zunahme der Adipositas spielt allerdings auch die mangelnde Bewegung eine Rolle. Betrug in den 1950er-Jahren die tägliche Gehstrecke im Durchschnitt noch 10 km, sank sie in den 1990er-Jahren auf 1 km. Damit sinkt der Kalorienbedarf um 1000 kcal/Tag.

Ebenso findet sich eine Korrelation zwischen Kalorienaufnahme und Body-Mass-Index (BMI). So ist die Kalorienaufnahme in den industrialisierten Ländern hoch, in ärmeren Ländern, z. B. in Afrika, sind beide Parameter eher tief (6). Früher musste der Mensch viele Hungersnöte bewältigen. Der menschliche Stoffwechsel ist darauf ausgerichtet, diese zu überstehen. Personen, die Kalorien gut im Fettgewebe speichern konnten, waren im Vorteil. Diese genetischen Grundlagen sind geblieben, aber im heutigen Überfluss an Nahrungsmitteln sind sie nicht mehr hilfreich.

Für weitere Faktoren wurde ein Einfluss auf die Entwicklung einer Adipositas nachgewiesen oder zumindest vermutet: Energiedichte Nahrung, Toxine, verändertes Mikrobiom, verringerte Schlafdauer – rund 2 Stunden weniger als in den 1950er-Jahren.

Reduziertes Gewicht halten ist schwierig

Bei einer Gewichtsabnahme reduziert sich auch der Grundumsatz, oft bis zu 800 kcal (7, 8). Dies bleibt oft ein Leben lang bestehen oder zumindest während vielen Jahren. Das bedeutet, dass auch nach dem Gewichtsverlust die reduzierte Kalorienaufnahme beibehalten werden muss, sonst kommt es zum Jojo-Effekt. Aber über längere Zeit eine Reduktion von 800 kcal einzuhalten, gelingt vielen nicht, auch wenn der Wille eigentlich stark ist. Dass der Körper immer wieder versucht, das alte Gewicht wieder zu erreichen, ist eine genetisch determinierte Strategie für das Überstehen von Hungerperioden.

Appetit – 3 Säulen

Der Appetit wird auf drei Wegen beeinflusst, die auch durch unterschiedliche Medikamente beeinflusst werden können (Kasten 1):

1. **Biologie:** Homöostatisches Essen: Hat man Hunger, will man essen. Dieser Mechanismus beruht auf den Inkreti-

Kasten 1:

Appetit – 3 Aspekte

	Wirkung über	Therapiemöglichkeiten
homöostatisch	Inkretine	GLP-1-RA, GIP-RA
hedonisch	Endogene Dopamine, Opioide, Cannabinoide	Medikamentöse Therapie bisher wenig erfolgreich
exekutiv	Essgewohnheiten	Verhaltenstherapie

nen, die im Darm ausgeschüttet werden und im Hypothalamus den Appetit und den Stoffwechsel beeinflussen. Dieser Weg ist medikamentös am besten beeinflussbar. Viele der neueren Medikamente in der Adipositas therapie wirken auf diesem Weg, ebenso die bariatrischen Eingriffe.

2. **Psychologie:** Hedonisches Essen. Mit Genuss isst man mehr. Das psychologische Erleben wird über endogene Dopamine, Opioide und Cannabinoide vermittelt. Bisher war die medikamentöse Beeinflussung dieses Weges nicht erfolgreich. Ein Medikament (Rimonabant), das in dieses System eingegriffen hat, führte bei Patienten zu Depressionen und musste vom Markt genommen werden.
3. **Lifestyle:** Exekutives Essen bezeichnet erlernte Gewohnheiten, die zu einer Nahrungsaufnahme führen, obwohl man keinen Hunger hat, z. B. der Griff in die Schale Gummibärchen, die herumsteht. Hier müssen neue Verhaltensmuster erlernt werden.

Hypothalamus

Der Hypothalamus wird durch Neuropeptide aktiviert oder inhibiert, damit der Appetit beeinflusst und der Stoffwechsel gesteuert. Als erstes wurde das Leptin entdeckt, das den Appetit reduziert. Es stammt aus den Adipozyten und signalisiert dem Gehirn Sättigung. Man hatte sich erhofft, es medikamentös einsetzen zu können (9). Im Tierversuch zeigte sich, dass Mäuse ohne Leptin-Gen viel fressen und dick werden. Wenn man ihnen Leptin spritzt, werden sie wieder schlank. Beim Menschen scheint dies nur in wenigen Einzelfällen und bei speziellen monogenetischen Erkrankungen mit

gestörter Leptinsingalkaskade therapeutisch möglich zu sein. Der Gegenspieler Ghrelin hingegen stimuliert die Nahrungsaufnahme. Wenn man einer Ratte Ghrelin spritzt, fängt sie an zu fressen, bewegt sich kaum noch und wird immer dicker (10).

Die Regulation der Nahrungsaufnahme beim Menschen ist komplexer; weitere verschiedene Hormone aus dem Darm wirken auf den Hypothalamus.

Therapie der Adipositas

Die Therapie der Adipositas ist vor allem wegen der Folgeerkrankungen wichtig. Adipositas fördert eine ganze Reihe von Erkrankungen direkt oder indirekt (11): kardiovaskuläre Krankheiten, Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Fettleber, Dyslipidämie, Cholelithiasis, verschiedene Tumoren, Arthrose, Depression und weitere Erkrankungen. Ein BMI von 40 verkürzt das Leben um etwa 14 Jahre.

Adipösen Patienten soll nicht mangelnder Wille vorgeworfen werden. Die Genetik und verschiedene soziale Faktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Viele Patienten bemühen sich denn auch ein Leben lang, das Gewicht zu reduzieren. Deshalb wurde ein Consensus publiziert, der dazu aufruft, Adipöse ernst zu nehmen und nicht zu stigmatisieren, denn das ist für die Therapie kontraproduktiv (11).

Adipositas steht bei den Risikofaktoren für ein frühes Versterben an einer der vordersten Stellen (12, 13). Von gesunden Probanden ist bekannt, dass wahrscheinlich ein BMI von 25 optimal ist. Es ist aber nicht geklärt, welcher BMI von Patienten angestrebt werden sollte, die vorher einen sehr hohen BMI hatten.

Kasten 2:

Edmonton Obesity Staging System (EOSS)

Die Zuordnung zu einem Stadium ist erfüllt, wenn 1 Kriterium positiv ist.

	Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Adipositas-assoziierte RF	keine	subklinisch z. B. Diabetes, Hypertonie	therapiebedürftig, (z. B. Herzinfarkt, Komplikationen, Diabetes)	schwere Endorganschäden potenziell im Endstadium	schwere Erkrankung
Psychische Symptome	keine	leichte Einschränkung des Wohlbefindens	mittelschwer, z. B. Depression, Essstörung		invalidisierende Einschränkungen
Funktionelle Einschränkung	keine	leichte Einschränkung	deutliche Einschränkungen im Alltag	eingeschränkt bei Routinetätigkeiten	schwere funktionelle Einschränkungen

Quelle: mod. nach (13).

Kasten 3:

Einfluss von GIP auf den therapeutischen Effekt von GLP-1

	GLP-1-RA	GIP-RA
Zentralnervensystem	↑ Sättigungsgefühl ↓ Nahrungsaufnahme ↑ Nausea ↓ Körpergewicht	↓ Nahrungsaufnahme ↓ Nausea ↓ Körpergewicht
Pankreas	↑ Insulin ↓ Glukagon	↑ Insulin ↑ Glukagon
Magen	↓ Magenentleerung	
Subkutanes weisses Fettgewebe		↑ Insulinsensitivität ↑ Durchblutung ↓ Infiltration von proinflammatorischen Immunzellen
Systemisch	↓ Hyperglykämie ↑ Insulinsensitivität	↓ Hyperglykämie ↓ Triglyceride ↑ Insulinsensitivität

Quelle: mod. nach (30).

Edmonton Obesity Staging System

Der BMI eignet sich allenfalls für das Screening, ist aber ein schlechter Marker für die Beurteilung der Prognose. Diese korreliert besser mit der klinischen Stadieneinteilung. Dafür wurde das Edmonton Obesity Staging System (EOSS) entwickelt (15) (Kasten 2). So haben beispielsweise Patienten mit einem Stadium 1 die gleiche Lebenserwartung unabhängig vom BMI. Andererseits hat ein Patient mit einem BMI von 40 ohne Diabetes eine viel höhere Lebenserwartung als ein Patient mit dem gleichen BMI, aber mit Diabetes BMI mit Diabetes (14).

Wieviel abnehmen?

Dass bei einem starken Übergewicht der Gewichtsverlust verschiedene Komorbiditäten günstig beeinflussen kann, wurde in vielen Studien gezeigt. Auch ein Gewichtsverlust, der nicht den «normalen BMI erreicht», zusammen mit einer Therapie der Sekundärfolgen, kann für den Patienten erfolgversprechend sein. 5 Prozent Gewichtsverlust kann bereits die Hypertonie und die Hyperglykämie günstig beeinflussen. Ein noch stärkerer Gewichtsverlust verbessert die Leberfunktion und senkt das kardiovaskuläre Risiko. Mit einem Gewichtsverlust von >15 Prozent kann es oft gelingen, einen Typ-2-Diabetes in Remission zu bringen (16–20).

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Liraglutid (Saxenda®, Victoza®)

Dieser GLP-1-Rezeptor-Agonist (GLP-1-RA) ist der erste der hormonellen Antiadipositas-therapien. Die Therapie mit Liraglutid führt zu einer Gewichtsabnahme von zirka 10 Prozent und senkt auch signifikant das Auftreten von Diabetes. Allerdings es gibt auch Non-Responder (21, 22).

Semaglutid (Ozempic®, Wegovy®)

Semaglutid ist ein weiterer GLP-1-RA mit einer längeren Halbwertszeit. Er führt zu einem noch höheren Gewichtsverlust von 15 Prozent nach einem Jahr und reduziert das Auftreten von Diabetes noch stärker (23–25). Zudem muss nur noch einmal wöchentlich gespritzt werden. Semaglutid in der

2,4 mg-Dosierung (Wegovy®) wurde kürzlich auch zugelassen.

Liraglutid und Semaglutid hatten einen durchschlagenden Erfolg. Aktuell ist das Medikament oft für Diabetiker nur erschwert erhältlich. Das Medikament ist im Lifestylebereich angekommen, seit sogar Elon Musk dazu einen Tweet abgesetzt hat, in den sozialen Medien darüber diskutiert wird und sogar an der OSCAR-Verleihung darüber Witze gemacht wurden.

Duale Agonisten

Auch zugelassen ist Tirzepatid (Mounjaro®), ein dualer Agonist mit einem GLP-1-RA und einem GIP-(Glucose-dependent-insulinotropic polypeptid-)Rezeptor-Agonisten. Die Gewichtsabnahme betrug in einer Studie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes 11 Prozent (26), in einer Studie mit Nichtdiabetikern 21 Prozent (28), diese Resultate lassen sich mit dem Gewichtsverlust nach einer bariatrischen Operation vergleichen. Im direkten Vergleich von Tirzepatid (15 mg) und Semaglutid (1 mg), sah man in einer Studie unter dem dualen Wirkstoff Tirzepatid eine bessere Wirkung bezüglich Gewichtsverlust, Reduktion von Fettmasse und ein besseres Sättigungsgefühl, dies obwohl beide Gruppen gleich viel Kalorien aufgenommen hatten. Daher müssen andere Effekte zur Wirkung beitragen, beispielsweise eine gesteigerte Thermogenese (27).

Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Durch den Gewichtsverlust bessern sich auch die kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine Studie zeigte bei Diabetikern durch die Therapie mit Liraglutid eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung, eine Senkung der Risikofaktoren und der Mortalität (28).

Die Nichtalkoholische Fettleber (non-alcoholic Steatohepatitis = NASH) ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. NASH ist in den USA die häufigste Ursache von Lebertransplantationen. In einer Phase-II-Studie konnte durch eine Therapie mit Semaglutid die NASH

verbessert werden, jedoch liess sich kein Effekt auf eine bestehende Fibrose beobachten (29).

GLP-1- und GLP-1-RA – Unterschiede

GLP-1 und GIP haben viele ähnliche Wirkungen, doch auch unterschiedliche Angriffspunkte. Die GIP-RA haben eine stärkere Wirkung im Fettgewebe, wodurch es zu einer verbesserten Durchblutung und Lipolyse kommt. Auch beim Glukagon, das für die Thermogenese wichtig ist, haben sie einen entgegengesetzten Effekt (30) (Kasten 3).

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Müdigkeit bei beiden Medikamenten. Die anderen Nebenwirkungen sind selten (31). Kürzlich berichtete eine französische Studie, dass unter GLP-RA-Therapie häufiger Schilddrüsenkarzinome aufgetreten sind. Diese Information stammt aus Krankenkassendaten. Die Gründe dafür sind unklar und müssen weiter analysiert werden (32).

Weitere Medikamente in Zukunft

Ein weiteres Kombinationsprodukt mit einem GLP-1-RA (Semaglutid 2,4 mg) kombiniert mit Amyline (Cagrilintid), führte in einer Studie zu einem Gewichtsverlust von 15 Prozent in 20 Wochen (33).

Eine Dreierkombination mit GIP-RA, GLP-1-RA plus Glukagon führte zu einem Gewichtsverlust im Tierversuch an der Maus von 50 Prozent und in einer Phase-Ib-Studie beim Menschen in 12 Wochen von 10 Prozent (34).

Wenige Wochen nach dem SGAIM-Kongress wurden gemäss Burget die Resultate einer Studie mit Retatrutide mit 338 übergewichtigen Erwachsenen publiziert. Der Effekt von Retatrutide war dosisabhängig und betrug zwischen 7,2 Prozent bis 17,5 Prozent in 48 Wochen, verglichen mit der Placebogruppe, die 2,1 Prozent Gewicht verlor. Die häufigste Nebenwirkung waren gastrointestinale Symptome, die allerdings geringer waren, wenn mit einer tieferen Dosierung gestartet wurde. Seltener trat ein Anstieg der Herzfrequenz auf (35). Es ist zu erwarten, dass weitere Medikamente und Kombinationen folgen werden.

Setmelanotid (Imcivree®) ist bei monogenetischen Formen der Adipositas in der EU und den USA zugelassen. Monogenetische Formen sind die Ursache für bis zu 5 Prozent der schweren Adipositasformen und sollten besonders bei Kindern mit einem sehr hohen BMI oder bei Personen, die seit der Kindheit unter einer Adipositas leiden, gesucht werden (35).

Zusammenfassung

- ▲ Adipositas ist eine chronische Erkrankung. Der Körper will sein früheres Gewicht zurück.
- ▲ Das Therapieziel ist Gewichtsverlust und die Behandlung von Komorbiditäten. Schon ab einem Gewichtsverlust von 5 Prozent zeigen sich erste positive Effekte.
- ▲ In der Schweiz sind verschiedene Medikamente zugelassen: Liraglutid (Saxenda®) und Semaglutid (Wegovy®) zur Gewichtsreduktion, Semaglutid (Ozempic®, Rybelsus® [oral]) und Tirzepatid (Mounjaro®) bei Typ-2-Diabetikern. In naher Zukunft werden auch weitere Kombinationspräparate auf den Markt kommen.

- ▲ Polygonisten sind die Zukunft. Die bariatrische Chirurgie wird möglicherweise dadurch etwas in den Hintergrund gedrängt werden. ▲

Barbara Elke

Quelle: «Pharmakologische Therapie der Adipositas». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin, 10. bis 12. Mai 2023, in Basel.

Referenzen:

1. Vujovic N et al.: Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity. *Cell Metab.* 2022 Oct 4;34(10):1486-1498.e7.
2. Hall KD et al.: Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3. Erratum in: *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):226. Erratum in: *Cell Metab.* 2020 Oct 6;32(4):690.
3. <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>
4. <https://ourworldindata.org/obesity>
5. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/de-terminanten/uebergewicht.html>
6. <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-adult-men-overweight-or-obese-vs-daily-supply-of-calories>
7. M. Rosenbaum et al.: A comparative study of different means of assessing long-term energy expenditure in humans. *Am J Physiol* 1996 Mar;270(3 Pt 2):R496-504.
8. Sumithran P et al.: Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1597-604.
9. Zhang Y et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1;372(6505):425-32.
10. Strassburg S et al.: Long-term effects of ghrelin and ghrelin receptor agonists on energy balance in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jul;295(1):E78-84.
11. Rubino F et al.: Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):485-497.
12. IHME, Global Burden of Disease (2019): <https://ourworldindata.org/burden-of-disease>
13. Bhaskaran K et al.: Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec;6(12):944-953.
14. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes3/default.aspx>
15. Sharma AM et al., Kushner RF: A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond).* 2009 Mar;33(3):289-95.
16. Garvey WT et al.: Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
17. Look AH et al.: Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):913-921.
18. Lean ME et al.: Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018 Feb 10;391(10120):541-551.
19. Benraouane F et al.: Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2011 Nov;26(6):555-61.
20. Sundström J et al.: Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation.* 2017 Apr 25;135(17):1577-1585.
21. Pi-Sunyer X et al.: A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management July 2, 2015, *N Engl J Med* 2015; 373:11-22
22. le Roux CW et al.: SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409.
23. Wilding JPH et al.: Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity, *N Engl J Med* 2021; 384:989-1002
24. Rubino DM et al.: Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(2):138-150.

25. Frías JP et al.: Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2021; 385:503-515.
26. Jastreboff AM et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity, *N Engl J Med* 2022; 387:205-216
27. Heise T et al.: Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):998-1004.
28. Marso SP et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA: NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.
30. Samms RJ et al.: How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1 (? *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Jun;31(6):410-421. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32396843.
31. Funch D et al.: Risk of Thyroid Cancer Associated with Use of Liraglutide and Other Antidiabetic Drugs in a US Commercially Insured Population; *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2021, 14:2619-2629
32. Bezin J et al.: GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):384-390.
33. Enebo LB et al.: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet*. 2021;397:1736-1748.
34. Urva S et al.: ULY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 2022; 400: 1869–81.
35. Jastreboff AM et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Jun 26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub ahead of print. PMID: 37366315.
36. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, Stewart M, Yanovski J: Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov;22(11):2133-2140. doi: 10.1111/dom.14133. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32627316; PMCID: PMC7689750.