

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**ПРЕПАРАТИ ВИБОРУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ,
НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ**

Виконала: здобувач вищої освіти 6 курсу,
2 групи фармацевтичного факультету
спеціальність 226 фармація, промислова
фармація спеціалізація 226.01 Фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Сорока Марія Григорівна

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини
кандидат медичних наук,
БУЗДУГАН Інна Олексіївна

Рецензенти: професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини
доктор медичних наук,
ВОЛОШИНА Лариса Олександрівна.
Доцент закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини
кандидат медичних наук,
ПРИСЯЖНЮК Ірина Василівна

*До захисту допущено
протокол № _____ від _____ 2026 р.
засідання кафедри внутрішньої медицини
Завідувач кафедри _____ проф. Олександр ФЕДІВ*

Чернівці - 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ I. Цукровий діабет та препарати вибору (огляд літератури).....	9
1.1. Цукровий діабет, порівняльна характеристика.....	9
1.2. Препарати вибору.....	10
1.3. Вплив препаратів вибору у хворих на цукровий діабет.....	12
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	16
2.1. Характеристика обстежених хворих.....	16
2.2. Дизайн та методи дослідження.....	16
2.3. Статистична обробка матеріалу.....	17
РОЗДІЛ III. ХАРАКТЕРИСТИКА ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ.....	18
3.1. Патогенетична оцінка цукрознижуючих препаратів.....	18
3.2. Клінічна характеристика дії даних препаратів.	19
3.3. Оцінка побічних ефектів цукрознижуючих препаратів.....	24
РОЗДІЛ IV. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	28
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

АС – атеросклероз

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГД – гестаційний діабет

ГІ – гіперінсулінемія

ГПП – глюкагоноподібного пептиду

ГХ – гіпертонічна хвороба

ІР – інсулінорезистентність

ІЗ – підшлункова злоза

ССС – серцево-судинна система

ССП – серцево-судинна патологія

ЦД I – цукровий діабет типу 1

ЦД II – цукровий діабет типу 2

ЦД – цукровий діабет

ШКТ – шлунково - кишковий тракт

ЯЖ – якість життя

GIP - глюкозозалежний інсулінотропний пептид

GIPR – глюкозозалежний інсулінотропний пептид рецептора R

GLP-1 - рецептори глюкагоноподібного пептиду-1

GLP-1R – рецептори глюкагоноподібного пептиду-1рецептора R

HbA1c – глікозильований гемоглобін

ВСТУП

Цукровий діабет 2-го типу є глобальною медико-соціальною проблемою, асоційованою з високим ризиком ниркових і серцево-судинних ускладнень [1,2,3,4,5]. Незважаючи на наявність широкого спектра цукрознижувальних препаратів (метформін, інгібітори DPP-4, SGLT2-інгібітори, агоністи GLP-1), значна частка пацієнтів не досягає цільових рівнів HbA_{1c}, що обумовлює потребу в нових лікарських засобах з багатофакторним впливом на патогенетичні механізми захворювання.

Відомо, що ключову роль у підтриманні гомеостазу глюкози відіграє інсулін — гормон, який синтезується β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози (ПЗ), основною функцією якого є транспорт глюкози з крові до клітин периферичних тканин [6,7,8]. Залежно від етіологічних факторів і механізмів розвитку розрізняють основні типи захворювання: цукровий діабет 1-го типу (ЦД I) (аутоімунне захворювання, при якому імунна система руйнує β -клітини підшлункової залози, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, що найчастіше розвивається у дитячому або юнацькому віці та потребує довічної інсулінотерапії); цукровий діабет 2-го типу (ЦД II) (характеризується інсулінорезистентністю, (зниженням чутливості клітин до інсуліну, у поєднанні з порушенням секреції гормону) та переважанням серед осіб із надмірною масою тіла, малорухливим способом життя та спадковістю); гестаційний діабет (ГД) (порушення толерантності до глюкози, що виявляється під час вагітності, де після пологів рівень глюкози, як правило, нормалізується, проте у таких жінок зберігається підвищений ризик розвитку ЦД II типу в подальшому) [3,7,9].

Дослідження показали, що лікування цукрового діабету ґрунтується на поєднанні дієтотерапії, фізичної активності та фармакологічного контролю рівня глюкози в крові [1,5,10,11,12]. Основними лікарськими засобами є препарати інсуліну (ін'єкційні) та цукрознижувальні засоби (неінсулінові, пероральні), терапевтична дія яких спрямована на нормалізацію рівня глікемії шляхом підвищення секреції інсуліну, покращення чутливості

тканин до нього або зменшення всмоктування глюкози у шлунково-кишковому тракті[6,13,14,15].

Як відомо, застосовують різні типи інсуліну залежно від швидкості настання ефекту та тривалості дії: короткодійні (швидкодійні) — використовуються для контролю глікемії після прийому їжі; середньої тривалості дії; тривалої дії (базальні інсуліни) — забезпечують підтримання стабільного рівня глюкози протягом доби; комбіновані (змішані) препарати, що поєднують базальну та прандіальну активність [5,16,17,18,19].

Однак, неінсуліновими цукрознижувальними засобами є бігуаніди (*метформін, сіофор*), що зменшують продукцію глюкози в печінці, підвищують периферичну чутливість до інсуліну, сповільнюють всмоктування глюкози в кишечнику[20,21,22].

Першою лінією при лікуванні цукрового діабету 2-го типу є метформін [23,24,25], який ефективний, безпечний і знижує ризик серцево-судинних ускладнень; похідні сульфонілсечовини [26,27,28] (*глібенкламід, гліменірид, гліклазид*), які стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози та вимагають обережності застосування через ризик розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла; меглітиніди [29,30,31,32] (*репаглінід, натеглінід*) є короткодійними стимуляторами секреції інсуліну, що застосовуються для контролю постпрандіальної глікемії, дія яких подібна до сульфонілсечовин із швидшим початком та коротшою тривалістю ефекту; інгібітори α -глюкозидази [12,15,16,33] (*акарбоза, міглітол*), які уповільнюють розщеплення та всмоктування вуглеводів у кишечнику, що зменшує гіперглікемію після прийому їжі; інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) [2,6,9,11,34,35] (*ситагліптин, відагліптин, саксагліптин*), що підвищують рівень ендогенних інкретинів і стимулюють секрецію інсуліну пригнічуючи вивільнення глюкагону; інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2, або гліфлозини) [1,10,17,32,36,37] (*дапагліфлозин, емпагліфлозин*), які знижують рівень глюкози в крові, сприяючи її виведенню із сечею та мають додатковий кардіо- та нефропротекторний ефект;

тіазолідиндіони (глітазони) [5,6,8,21,25,28,38,39] (*ніоглітазон, розиглітазон*), які підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну шляхом активації ядерних рецепторів PPAR- γ із подальшим ризиком розвитку серцевої недостатності та затримки рідини в організмі.

Таким чином, цукровий діабет є мультифакторним захворюванням із складним патогенезом, що охоплює як генетичні, так і середовищні чинники. Розуміння механізмів його розвитку має важливе значення для вдосконалення профілактичних заходів і терапевтичних стратегій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету 0112U002209 «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування поєднаної патології внутрішніх органів». Сорока^оМ.Г. виконавцем фрагменту цієї роботи.

Мета дослідження. Вивчити зв'язок впливу препаратів вибору на цукровий діабет та оцінити їх негативний вплив.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати відмінність видів цукрового діабету.
2. З'ясувати відмінність цукрознижуючих препаратів та їх вплив на цукровий діабет.
3. Оцінити ефективність лікування та можливі побічні дії цукрознижуючих препаратів.

Об'єктом дослідження є статистична оцінка комбінованих цукрознижуючих препаратів при цукровому діабеті та їх негативний вплив.

Предметом дослідження є оцінка ефективності цукрознижуючих препаратів та їх побічні ефекти.

Методи дослідження: - загальностатистичні літературні дані українських та європейських країн.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено та проведено оцінку статистичних даних на основі опрацювання літератури щодо використання цукрознижуючих препаратів у хворих при цукровому діабеті. Уточнено дані про безпосередній вплив препаратів на рецептори ПЗ з/без ожиріння та їх позитивний (серцево-судинний) і негативний вплив, особливості застосування.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані статистичні дані дають можливість правильно та ефективно підібрати цукрознижуючі препарати при лікуванні цукрового діабету з урахуванням метаболічних змін та врахувати негативний вплив (побічні реакції).

Особистий внесок магістранта. Дане дослідження є самостійно опрацьованою роботою автора, що особисто провела підбір та аналіз наукової літератури, інформаційно-патентний пошук за представленою темою. Сформульовано мету і завдання дослідження, створено групи із підібраними препаратами та опрацьовано їх статистичні клінічні особливості згідно світової літератури. Проведено динамічне спостереження для виявлення патогенетичний, позитивний та негативний вплив серед представлених даних літератури. Автором проаналізовано результати, проведено статистичну обробку отриманих даних та разом із керівником сформульовані висновки. Виконавцем магістерської роботи особисто підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні положення та результати даної роботи доповідались та обговорювались на підсумковій науковій конференції «Буковинського державного медичного університету» (Чернівці, 2025);

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 2 наукові праці у польському збірнику матеріалів.

Обсяг та структура магістерської роботи. Магістерська робота викладена на 48 сторінках машинописного тексту (32 сторінок основного

тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (94 найменувань, з них 16 - кирилицею, 78 - латиницею). Робота ілюстрована 3 таблицями та 11 рисунками.

РОЗДІЛ І
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ПРЕПАРАТИ ВИБОРУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Цукровий діабет, порівняльна характеристика.

Цукровий діабет (ЦД) порівнюється за двома основними типами: ЦД 1 типу (інсулінозалежний) та ЦД 2 типу (інсулінорезистентний). ЦД 1 типу — це аутоімунне захворювання, при якому організм знищує клітини, що виробляють інсулін, тому вимагає щоденних ін'єкцій гормону. ЦД 2 типу розвивається, коли організм не може ефективно використовувати інсулін, що виробляється, і лікування може включати дієту, фізичні вправи та ліки.

Таблиця 1.1.1

Порівняльна характеристика.

Критерій	Цукровий діабет 1 типу	Цукровий діабет 2 типу
Причина	Руйнування клітин підшлункової залози імунною системою.	Організм стає стійким до інсуліну, що призводить до його недостатнього вироблення або неефективного використання.
Вироблення інсуліну	Відсутнє або значно знижене.	Знижене або неефективне використання.
Вік початку	Частіше виникає у дітей та підлітків, але може з'явитися й у дорослих.	Частіше розвивається у дорослих, але може виникати і у дітей.
Основне лікування	Щоденні ін'єкції інсуліну.	Дієта, фізична активність та медикаментозне лікування (іноді інсулін).
Поширеність	Приблизно 5-10% усіх випадків діабету.	Найпоширеніший тип, складає більшість випадків.
Тип перебігу	Хронічне захворювання, що потребує постійного контролю.	Зазвичай розвивається поступово, може бути пов'язаний з ожирінням та малорухливим способом життя.

1.2. Препарати вибору.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД II) викликає дедалі більше занепокоєння в системі охорони здоров'я, наразі охоплюючи близько 537 мільйонів осіб у світі, а за прогнозами, до 2030 року ця кількість зросте до 643 мільйонів [1,26,27,30,40,41]. Основними характеристиками ЦД II є периферична інсулінорезистентність, недостатня маса β -клітин підшлункової залози або порушення секреції інсуліну, причому вагомий внесок у патогенез захворювання мають чинники довкілля. Пацієнти з ЦД II мають підвищений ризик ускладнень, насамперед серцево-судинних, що підкреслює важливість оптимізації контролю глікемії та зниження поширеності хвороби [1,24, 27,34,41,42,43]. Зважаючи на поліетіологічний характер цукрового діабету 2-го типу та прогресуюче зниження функціональної активності β -клітин підшлункової залози, у більшості пацієнтів монотерапія з часом втрачає ефективність. У таких випадках застосовується комбінована цукрознижувальна терапія, яка дозволяє впливати на різні ланки патогенезу захворювання та досягати стабільного контролю глікемії [1,26,27,30].

Як відомо [3,4,5,19,26,27,30 43,44], комбіноване лікування ґрунтується на механізмах їх дії, переносимості та індивідуальних особливостей пацієнта. Основними принципами якого є: поєднання препаратів, що мають різні точки прикладання (наприклад, стимуляція секреції інсуліну + підвищення чутливості до нього); уникнення комбінацій засобів із подібним механізмом дії, щоб запобігти гіпоглікемії; поетапне посилення терапії при недостатньому глікемічному контролі; урахування супутніх патологій (серцево-судинних, ниркових, печінкових захворювань) та віку пацієнта.

За даними дослідження встановлено, що частими призначеннями є: метформін + похідні сульфонілсечовини; метформін + інгібітор ДПП-4; метформін + SGLT2-інгібітор (гліфлозин); метформін + агоніст рецепторів GLP-1; метформін + інсулін (на етапі декомпенсації) [3,6,9,15,16,26, 27,30].

До новітніх засобів лікування належать агоністи рецепторів GLP-1 (*ліраглутид, дулаглутид, семаглутид*), механізм дії яких базується на

посиленні інкретинової відповіді, що сприяє стимуляції секреції інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози, гальмуванню секреції глюкагону, сповільненню спорожнення шлунка та зменшенню апетиту. Дана група препаратів демонструє кардіо- та нефропротекторну дію, сприяють зниженню маси тіла, що є перспективним у терапії пацієнтів із ожирінням та високим серцево-судинним ризиком [1,2,3,26, 29,31,33,45].

Сучасні інсулінові препарати створюються з метою максимального наближення профілю дії до фізіологічної секреції гормону. До таких належать:

- ультрашвидкодійні аналоги інсуліну (лізпро, аспарт, глулизин) — імітують прандіальний викид інсуліну;

- інсуліни пролонгованої дії нового покоління (деглюдек, гларгін U300) — забезпечують рівномірну базальну концентрацію гормону протягом понад 24 годин.

Використання інсулінових аналогів дає змогу зменшити ризик гіпоглікемічних епізодів, покращити якість життя пацієнтів і забезпечити гнучкість режиму дозування.

У 2009 році група під керівництвом Дея оголосила про розробку нових пептидів, активуючи рецептори GLP-1 і глюкагону (GLP-1R та GCGR). [1,26, 27,30]. Концепція даного дослідження полягала у поєднанні відчуття насичення, зумовленого активацією GLP-1, із підвищенням енергетичних витрат, викликаним глюкагоном, з метою створення ефективного препарату для зниження ваги. За даними дослідження, цей метод успішно продемонстрував позитивний ефект, однак ступінь ефективності залежала від пропорції впливу на обидва рецептори. Спроби, вдосконалити хімічну структуру пептидів через модифікацію амінокислот для отримання активності щодо кількох рецепторів, привернули до себе увагу. У межах цього підходу, запропоновано комбінувати активність GLP-1 із глюкозозалежним інсулінотропним поліпептидом (GIP) для терапії діабету. GLP-1 і GIP є ключовими компонентами системи інкретинів, що підсилює

виробленню інсуліну після прийому їжі. Рецептори GLP-1R та GIPR експресуються на β -клітинах підшлункової залози, стимулюючи секрецію інсуліну навіть при помірному підвищенні рівня глюкози в крові. Встановлено, що активуючи рецептори GLP-1R ефективно регулюють рівень глюкози у пацієнтів із діабетом 2-го типу, однак вплив GIPR при цьому обмежений.

Згідно дослідження[1,32,45,46], був розроблений пептид, спеціально для активації обох рецепторів — GLP-1R і GIPR, де отримані дані мали значно кращі результати у зменшенні ваги і контролі рівня глюкози в крові при ожирінні у порівнянні з селективним агоністом GLP-1R (GLP-1RA). Виявлено, що GLP-1RA в стимуляції секреції інсуліну у приматів (не людей) і демонстрував покращення рівня цукру в крові у людей із діабетом.

Останні дослідження виявили [2,26, 33,38,46], що GIPR експресується в нейронах дугоподібного ядра гіпоталамуса та його відділах, активація якого спричиняє зменшенню споживання їжі й втраті ваги, особливо за умови одночасного впливу з GLP-1. Ці перші знахідки, разом з іншими дослідженнями, створили основу для розробки нового покоління мультирецепторних пептидів, що забезпечили прорив у лікуванні діабету й ожиріння.

1. 3. Вплив препаратів вибору у хворих на цукровий діабет.

Сучасна стратегія лікування цукрового діабету ґрунтується на принципах індивідуального підбору лікарських засобів залежно від: клінічного типу захворювання, тривалості, супутніх патологій, ризику розвитку ускладнень. Оптимальна схема лікування повинна бути спрямована на ефективний контроль глікемії, запобігання розвитку ускладнень і підвищення якості життя хворих.

У новітній літературі часто зустрічаються дослідження із застосуванням препаратів на основі тірзепатиду, семаглутиду, ліраглутиду, тощо.

Як відомо, тірзепатид (Tirzepatide, торгова назва *Mounjaro*) є представником нової генерації інкретинових препаратів із подвійним механізмом дії — агонізм до рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (GIP). Данна комбінація має високу ефективність зниження рівня глікемії та маси тіла серед пацієнтів цукрового діабету 2 – го типу (комплексний вплив на секрецію інсуліну, IP, масу тіла, апетит, що забезпечує кращу ефективність при контролі глікемії) [7,18, 31,45,46].

За даними світових досліджень виявлено, що саме поєднання GLP-1R та GIP-R у Тірзепатиді стимулює секрецію інсуліну в залежності від глікемії, пригнічуючи секрецію глюкагону з уповільненням спорожнення шлунка та подальшим зниженням апетиту, посилюючи інсулінотропний ефект та вплив на жирову тканину і енергетичний обмін.

Наступним новим і часто використовуваним є препарати семаглутиду. Семаглутид (торгова назва *Ozempic*) є агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), що активує рецептори в β -клітинах ПЗ та центральній нервовій системі [9,10, 34, ,47].

Andersen A та співавтори у своїх дослідженнях висвітлили глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), який є гормоном, що синтезується ентероендокринними клітинами у відповідь на надходження поживних компонентів у просвіт тонкого й товстого кишечника [10]. Davies MJ у своїх дослідженнях описав, як відбувається зв'язування ГПП-1 та/або його фармакологічних аналогів — агоністів рецепторів ГПП-1 (GLP-1RA), зокрема семаглутиду, — з рецептором ГПП-1 (ГПП-1R), де запускаються сигнальні внутрішньоклітинні механізми, які опосередковано активують циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) та протеїнкіназу А (ПКА).

Дана активація призводить до посилення транскрипції гена інсуліну, за рахунок якої в бета-клітинах ПЗ збільшується синтез матричної РНК інсуліну, як описує це Kenakin T із співавторами. Це, своєю чергою, призводить до підвищення секреції інсуліну та зниження концентрації

глюкози в крові. Тому, семаглутид має вплив на утворення інсуліну на рівні регуляторних механізмів. Відомо, що рецептори ГПП-1 локалізуються у структурах центральної нервової системи (ЦНС), що дозволяє як ГПП-1, так і GLP-1RA впливати на регуляцію апетиту шляхом взаємодії з лептином — гормоном, що відповідає за формування відчуття ситості (за даними Bergmann NC та інш.).

Саме, після активації GLP-1R відбувається формування фізіологічних дій, спрямованих на зниження глікемії. Спочатку стимулюється вивільнення інсуліну з бета-клітин ПЗ та надходження глюкози до периферичних тканин і зменшення її концентрації в крові [22,37,47,48]. Потім, спостерігається пригнічення секреції глюкагону альфа-клітинами ПЗ [47,48,49]. Глюкагон, в свою чергу, активує вивільнення запасів глюкози з печінки, де шлях гальмування сприяє зниженню рівня глікемії. Тому, активація GLP-1R уповільнює спорожнення шлунка та допомагає стабілізувати постпрандіальні коливання рівня глюкози в крові [9,32,36,50].

Ключовою відмінністю між ендогенним ГПП-1 і синтетичними агоністами рецептора ГПП-1 є тривалість їхньої дії. Фармакологічні GLP-1RA характеризуються подовженим періодом напіввиведення та підвищеною стійкістю до ферментативного розщеплення, що забезпечує пролонгований гіпоглікемічний ефект [7,12,26,51]. Тому, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1RA) застосовують тривало для досягнення глікемічного контролю у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та як засіб корекції маси тіла при різних стадіях ожирінні. Розширений спектр дії препарату не обмежується впливом на глікемію та метаболічний розлад, а й має імуномодельючий та протизапальний вплив.

Ще одним із найпоширеніших препаратів є препарати Ліраглутиду які є агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1, GLP-1) і класифікуються як інкретиноміметичні препарати [1,2,4,46,52]. Їх дія проявляється у посиленні секреції інсуліну бета-клітинами ПЗ одночасно з пригніченням надмірного вивільнення глюкагону [9,10,19,45,53]. Дані

препарати (Saxenda, Victoza) мають пролонговану дію[4,7,45,46,54], які вибірково зв'язуються та активують рецептори ГПП-1, впливаючи на центральні механізми регуляції харчової поведінки, які підвищують відчуття насиченості із зменшенням відчуття голоду [8], що сприяє зниженню маси тіла та нормалізує глікемію. [9]. Саме Ліраглутид (Victoza) схвалений вперше у 2009 р. в Європі та 2010 р. — у США, лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в дозах до 1,8 мг/д. Починаючи із 2019 р. даний препарат удосконалився і почав використовуватись серед дітей віком від 10 років у дозах до 1,8 мг/д.[10, 11]. У 2014 р. Ліраглутид (Saxenda) під іншою торговою назвою був затверджений у США році та у 2015 р. – в Європі в дозі 3,0 мг/д у комплексному лікуванні ожиріння із включенням дієти та нормованого фізичного навантаження. Використання даного препарату показаний дорослим із початковим індексом маси тіла ≥ 30 кг/м² (ожиріння) або ≥ 27 кг/м² за наявності щонайменше одного супутнього захворювання, пов'язаного з надмірною масою тіла [5, 12].

Списки опублікованих праць.

1. Сорока М. Г., Буздуган І. О., Петрусяк А. В. Фармакокінетика цукрознижуючих препаратів. /Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»//Чернівці, БДМУ, 2025.С. 21.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика обстежених хворих.

У дослідженні було проведено систематичний аналіз публікацій, що стосуються Тірзепатиду у клінічних досліджень в програмах SURPASS (SURPASS-1–5). Включені дослідження, які опубліковані у період 2020–2024 рр., з відкритим доступом у PubMed, офіційних прес-релізах компанії Eli Lilly та рецензованих журналах.

Проведено огляд публікацій та клінічних досліджень (2017–2024 рр.) щодо Семаглутиду, включаючи ключові випробування програми SUSTAIN, офіційні матеріали компанії Novo Nordisk та рецензовані журнальні статті, доступні у PubMed та офіційних джерелах.

Оцінку літературних джерел препарату Ліраглутиду (Saxenda, Victoza) охоплювало клінічні дослідження у 41 лабораторну підрозділі у різних країнах Європи та США (2016-2019рр.) та рецензовані журнальні статті, доступні у PubMed та офіційних джерелах.

2.2 Дизайн та методи дослідження, що використовувалися в ньому.

Дизайном дослідження стала оцінка цукрознижуючих препаратів, які використовувались для лікування цукрового діабету. При цьому, досліджено вплив даних препаратів на рецептори ГПП-1 та сформовано графіки статистичних даних із патогенетичною ланкою та клінічними особливостями, відповідно до кожного із досліджених препаратів. Виявлено позитивний та негативний вплив на інші органи та системи, окрім підшлункової залози.

Методи дослідження включали оцінку статистичних даних згідно вітчизняної та зарубіжної літератури, що представлені у рецензованих статтях та офіційних медичних джерелах.

2.3. Методи статистичної обробки матеріалу.

Опрацювання результатів дослідження виконували з використанням електронних інструментів обробки даних Microsoft Excel 2003 (© Microsoft Corp., 1992–1999). Для проведення статистичних розрахунків застосовували програмний пакет SPSS Statistics 17 Multilanguage. У разі відповідності вибірок нормальному розподілу визначали описові статистичні показники, зокрема середнє арифметичне значення, похибку середнього, а також граничні (мінімальні та максимальні) величини.

Оцінку отриманих даних здійснювали із залученням як параметричних, так і непараметричних методів аналізу, включно з t-критерієм Стьюдента, χ^2 -критерієм Пірсона, розрахунком довірчих інтервалів і коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистичну значущість міжгрупових відмінностей визначали на основі t-критерію Стьюдента, приймаючи рівень $p < 0,05$ як порогове значення достовірності.

РОЗДІЛ ІІІ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ

3.1. Патогенетична оцінка цукрознижуючих препаратів.

В дане дослідження були включені результати систематичного клінічного аналізу програм SURPASS (2020–2024 рр.), SUSTAIN (2017–2024 рр.) та дані лабораторних підрозділів у різних країнах Європи та США (2016-2019рр.) [7,21,32,36,54,55]. .

Нами було встановлено, що запропоновані препарати тірзепатиду, семаглутиду та ліраглутиду безпосередньо діють на глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) (рис. 1).

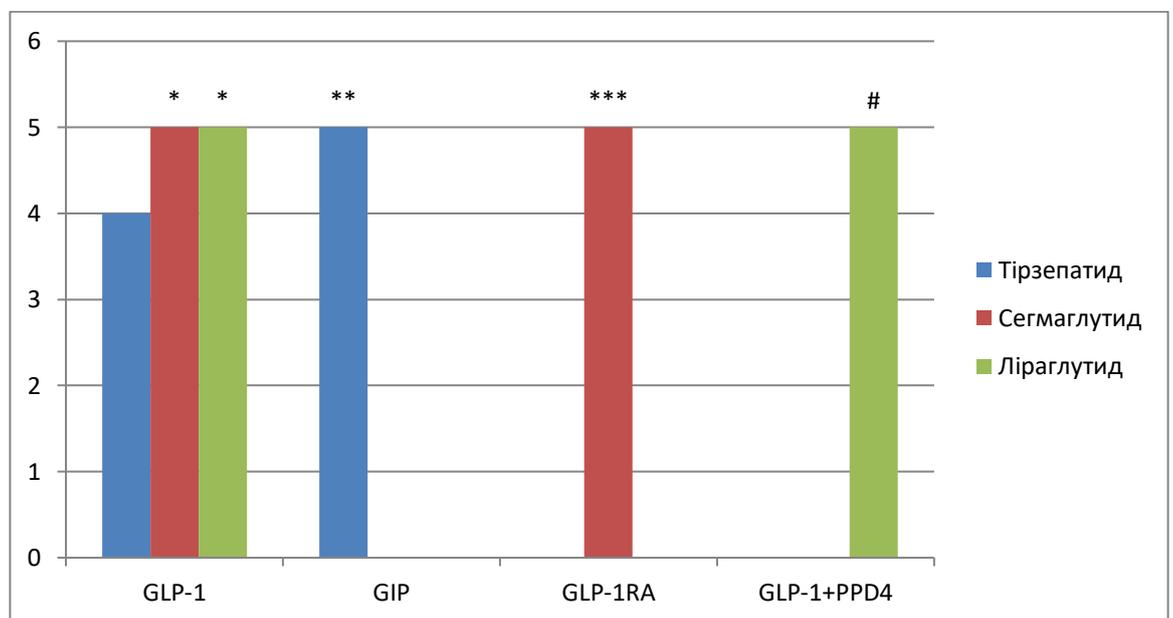


Рис. 1. Цукрознижуючі препарати, коротке зображення патогенезу.

Будо підтверджено, що тірзепатид є аналогом інгібіторного поліпептиду шлунка (GIP), спорідненість якого є кращою, ніж із рецепторами глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1); семаглутид – є безпосереднім синтетичним антагоністом даного рецептора, а ліраглутид – є ацетильваним агоністом рецептору (GLP-1).

Нами сформовано короткий структурний опис цукрознижуючих препаратів виботу та їх корткі відмінності у механізмах дії. (табл. 1, табл. 2).

Таблиця. 2.1.1

Стуктурований опис препаратів.

<i>ТІРЗЕПАТИД</i>	<i>СЕГМАГЛУТИД</i>	<i>ЛІРАГЛУТИД</i>
GIP	GLP-1RA	GLP-1 +DPP-4+ NEP
+C20	+C18	Ендогенні GLP-1 (7-36)NH2
1. ейкозандінова к-та+ глутамінова к-та	руйнування ДДП-4 із заміщенням аланіну на α-аміноізомасляну кислоту	взаємодія жирних кислот із GLP-1 (7-37) та альбуміном
2. оцтова к-та + лізин	заміна жирової кислоти на аргінін	
вони мають спорідненість із альбуміном	Для кращого зв'язування з альбуміном	

Таблиця. 2.1.2

Механізм дії препаратів вибору.

<i>ТІРЗЕПАТИД</i>	<i>СЕГМАГЛУТИД</i>	<i>ЛІРАГЛУТИД</i>
GIP	GLP-1RA	GLP-1 ацигильований
генерує цАМФ	діє на рецептор глюкагону	пов'язаний з їжею глікемію
І9секреція інсуліну	знижує секрецію глюкагону остр. Лангенганса ПЗ	підв. секрецію інсуліну
підвищений рівень адипонектину-адипокіну		затримує спорожнення шлунка
підвищення обміну		пригнічує радіальну секрецію глюкагону
		підвищує інсулін із ПЗ у відповідь на зростання глюкози в крові
		зниження рівня глюкози до еуглікемії

3.2. Клінічна характеристика дії даних препаратів.

Результати клінічних досліджень відмічалось зниження HbA1c. Та маси тіла (рис. 2.). Дослідження SURPASS-1, в якому було виявлено зміни тірзепатиду у дозах 5, 10, 15 мг/тиж знижував HbA1c на 2,07 % та масу тіла на 9,5 кг порівняно з плацебо [1,6,19,30], семаглутид знижував HbA1c на 1,5–1,8 % та масу тіла на 3–6 кг [10,22,34,35,39,42], а ліраглутид – на 1,5% та до 6 кг відповідно.

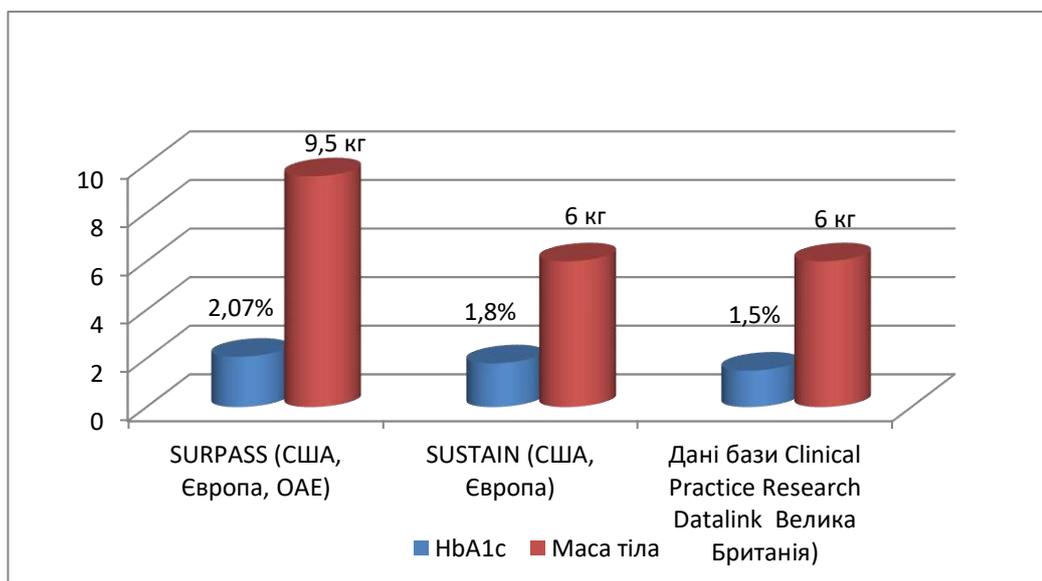


Рис. 2. Вплив препаратів вибору на HbA1c та масу тіла (за даними літератури).

Порівнюючи їх вплив між собою, встановлено, що тірзепатиду мав перевагу над семаглутидом та ліраглутидом у зниженні HbA1c та маси тіла [27,29,33,38,41,46,52,55].

Залежно від доз використання препарату тірзепатиду у дозах 5 мг, 10 мг і 15 мг відмічалось зниження маси тіла на 5% або більше, що становила серед 85%, 89% і 91% обстежених хворих. При використанні семаглутиду, зменшення маси тіла на 20% або більше було зафіксовано у 50% і 57% учасників, які отримували дози 10 мг та 15 мг ($p < 0,001$). (рис. 3).

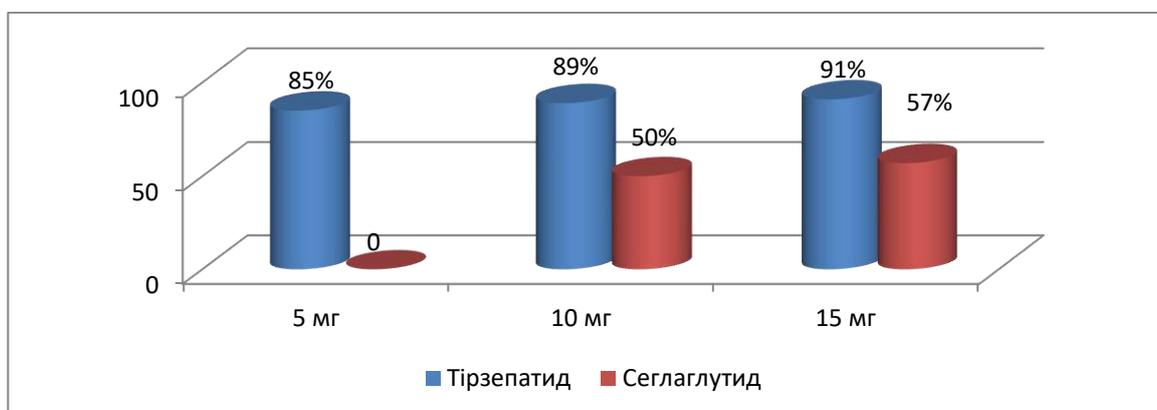


Рис. 3. Відсоткове значення використання цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб на масу тіла (дані згідно літератури).

Використання препаратів ліраглутиду у дозах 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг та 3,0 мг на добу характеризувалось зниженням маси тіла також на 5% і більше, що представлені на рис. 4.

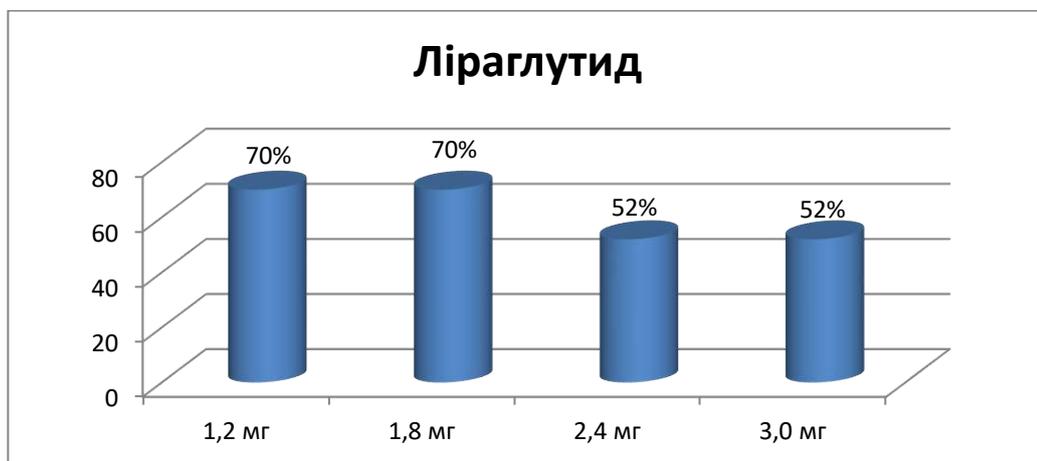


Рис. 4. Відсоткове значення використання цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб на масу тіла (дані згідно літератури).

Враховуючи тривалість та ефективність кожного препарату, було виділено, що тірзепатид вводиться 1р/тиждень із тривалою дією за рахунок періоду напіввиведення до 5 днів до 72 тижнів, у порівнянні із сегмаглутидом – 1р/тиждень із тривалістю 68 тижнів. Ліраглутид водиться 1р/день із курсом 56 тижнів і довше (рис. 5).

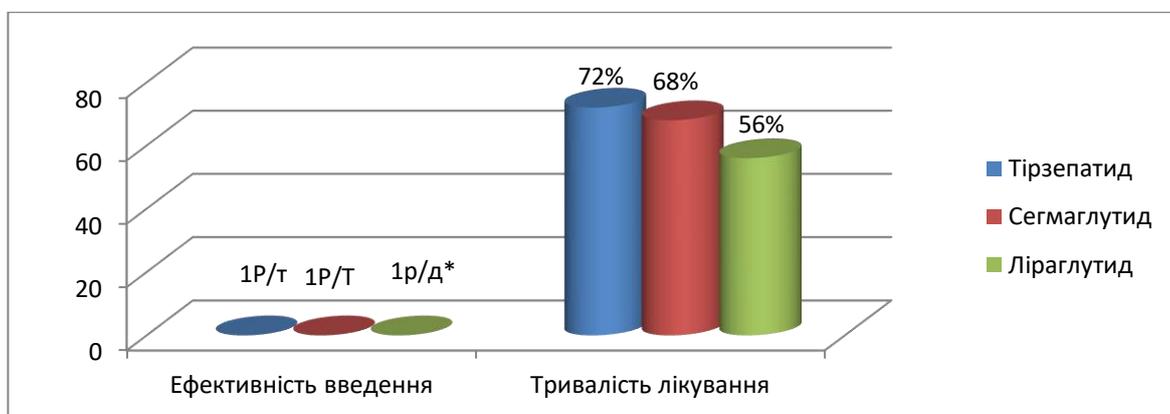


Рис. 5. Ефективність та тривалість використання цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб на масу тіла (дані згідно літератури).

Виявлено, що пацієнти пацієнти з високим серцево-судинним ризиком, що отримували тірзепатид 15 мг/тиж, показали зниження HbA1c на 2,58 % та маси тіла на 11,7 кг, у той час як інсулін гларгін забезпечив зниження HbA1c на 1,44 % та збільшення маси тіла на 1,9 кг [32,43,44,47,52,56].

Досліджено, що використання даних цукрознижуючих препаратів зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та рівень летальності (рис. 6).

Найвищий рівень ураження серцево-судинної патології (ССП), за літературними даними, було виявлено у використанні ліраглутиду ($22 \pm 1,03$) ($p < 0,05$) у порівнянні із використанням тірзепатиду ($14 \pm 0,9$) ($p < 0,05$) та семаглутиду ($20 \pm 1,01$) ($p < 0,05$). Найменший рівень впливу на ризик розвитку ССП виявлено у тірзепатиду.

Однак, летальність із ССП виявлено найвищою із використанням семаглутиду ($15 \pm 0,9$) ($p < 0,05$) та ліраглутиду ($15 \pm 0,9$) ($p < 0,05$) (рис. 6).

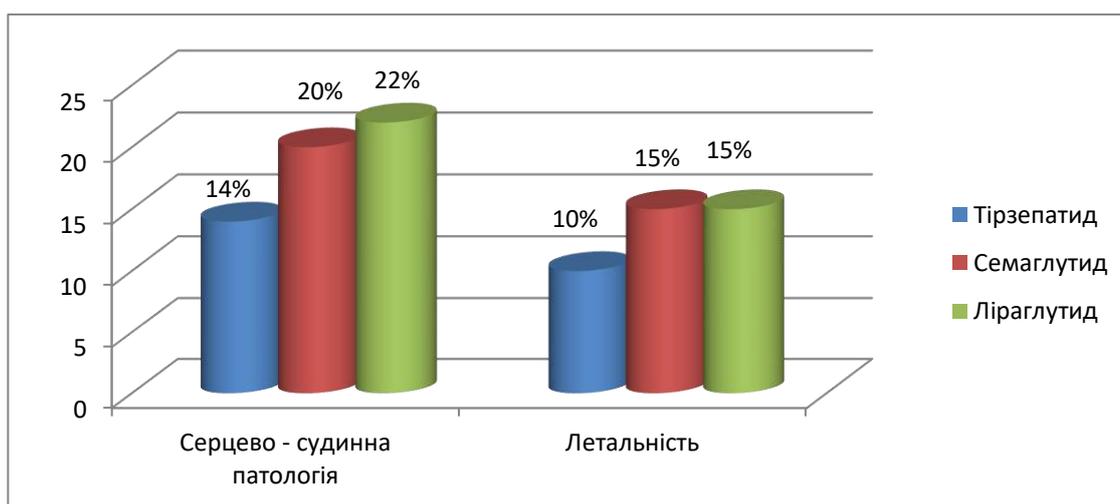


Рис. 6. Відсоткове значення використання цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб із перебігом серцево-судинної патології (ССП) та в подальшому летальністю (дані згідно літератури).

Найвищирй рівень впливу на серцеву-судинну патологію показало використання ліраглутиду (22%) із зменшенням летального випадку на 19%,

а найвищий рівень виявлено при використанні тірзепатиду - 14% та 10% відповідно.

При оцінці впливу на ліпідний профіль (рис. 7), на його зниження найкраще вплинув препарат із вмістом ліраглутиду ($76\pm 1,14$) ($p < 0,05$). Саме зниження ЛПНЩ ($69\pm 1,13$) ($p < 0,05$) та підвищення ЛПВЩ ($76\pm 1,14$) ($p < 0,05$) сприяють покращенню ліпідного профілю у людей із цукровим діабетом.

Менший вплив виявлено у використанні препарату сегмаглутиду, що характеризується зменшенням ЛПНЩ ($61\pm 1,01$) ($p < 0,05$) на фоні незначного підвищення ЛПВЩ ($63\pm 1,01$) ($p < 0,05$) із подальшим покращенням ліпідного профілю ($64\pm 1,01$) ($p < 0,05$).

Тірзепатид у свою чергу покращує ліпідний профіль ($65\pm 0,9$) ($p < 0,05$) у хворих на цукровий діабет шляхом незначного зниження ЛПНЩ ($57\pm 0,86$) ($p < 0,05$) із достовірним значним підвищенням ЛПВЩ ($74\pm 1,13$) ($p < 0,05$).

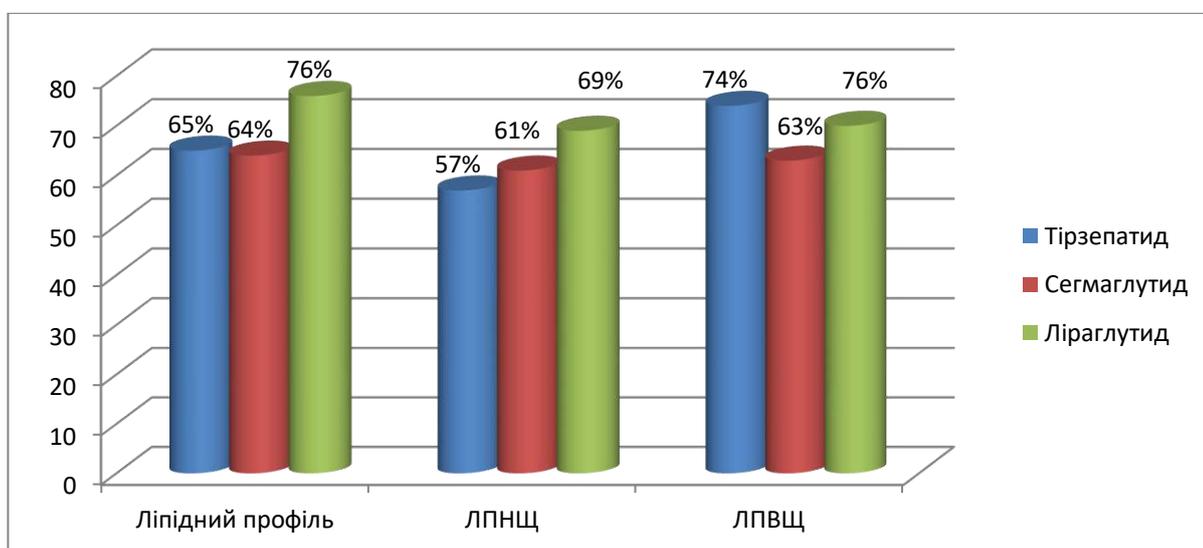


Рис. 7. Вплив на ліпідний профіль цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб (дані згідно літератури), %.

За даними літератури було виявлено, що всі дослідженні препарати мають вплив на на зниження рівня глікозильованого гемоглобіну та індексу маси тіла (рис. 8.).

Оцінюючи вплив даних цукрознижуючих препаратів на глікозильований гемоглобін виявлено, що найвищий та найкращий вплив на

рівень спричиняє тірзепатид ($2,01 \pm 0,03$) ($p < 0,05$) та ліраглутид ($2 \pm 0,03$) ($p < 0,05$), а найменший – сегмаглутид ($1,8 \pm 0,02$) ($p < 0,05$).

Впливаючи на рівень HbA1c, спостерігається і зниження маси тіла.

Найбільший вплив на індекс маси тіла виявлено при використанні ліраглутиду ($80 \pm 2,45$) ($p < 0,05$). Меншу дію виявлено при використанні тірзепатиду ($65 \pm 1,65$) ($p < 0,05$). Найменший вплив, серед представлених цукрознижуючих препаратів виявлено при використанні сегмаглутиду ($54 \pm 1,43$) ($p < 0,05$).

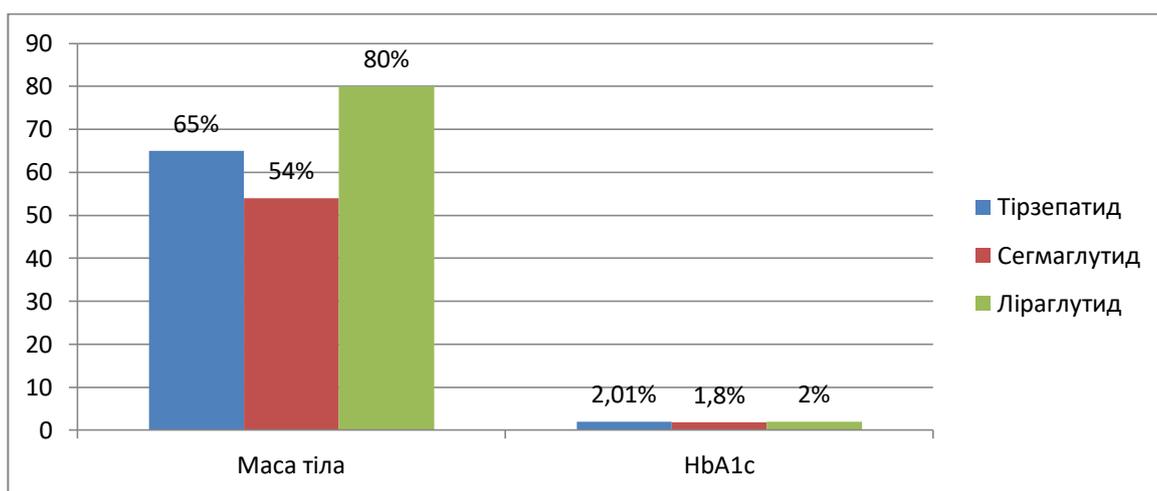


Рис. 8. Вплив на масу тіла та рівень глікозильованого гемоглобіну при використанні цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб (дані згідно літератури), %.

3.3. Оцінка побічних ефектів цукрознижуючих препаратів.

Разом із позитивними ефектами при використанні цукрознижуючих препаратів виявлені і побічні дії, що дозволяють замислитись над вибором.

Саме серед використання даних цукрознижуючих препаратів має місце рівень побічних ефектів. Встановлено, що тірзепатид, сегмаглутид та ліраглутид здатний призводити до легкого, середнього та важкого рівня розвитку побічної патології з боку інших органів та систем. В більшості побічні ефекти переважно стосуються шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея), зазвичай транзиторні (рис. 9).

Оцінюючи рівень розвитку побічної дії препаратів виявлено, що легкі побічні ефекти виявлені у всіх даних цукрознижуючих препаратів, однак, найвищий рівень є при використанні ліраглутиду, потім тірзепатиду та найменше – при використанні сегмаглутиду.

Аналогічна ситуація виявлена і при оцінці середнього ступеня побічних ефектів. Однак, важкі побічні ефекти, за даними літератури, виявлені при використанні тірзепатиду. А при використанні сегмаглутиду дуже низький ризик розвитку тяжких побічних ефектів.

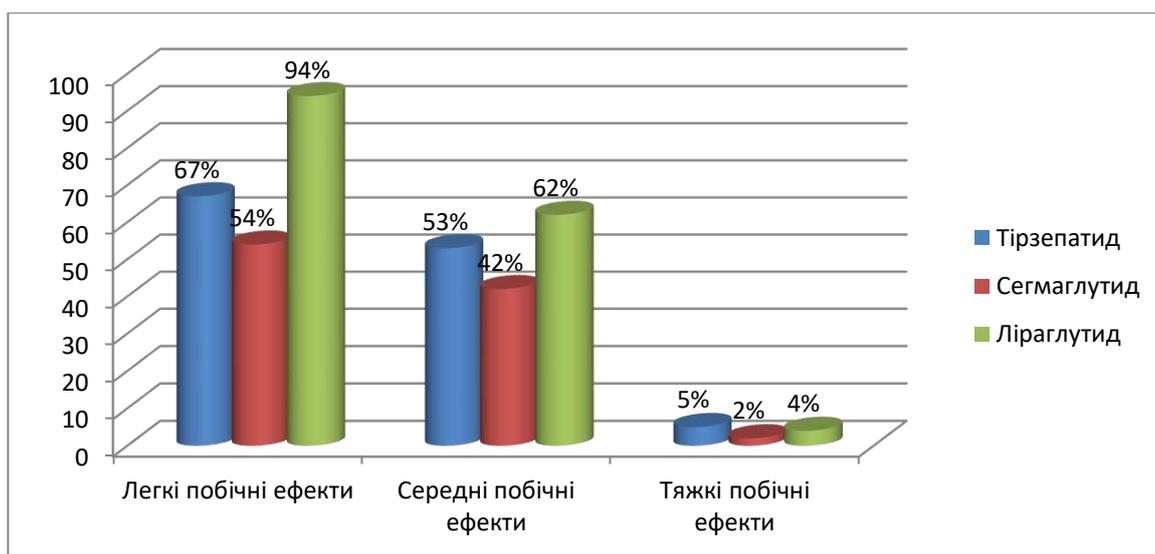


Рис. 9. Рівень побічних ефектів при використанні цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб (дані згідно літератури), %.

Найчастими побічними ефектами при використанні цукрознижуючих препаратів (тірзепатид, сегмаглутид, ліраглутид) зміни виявлені з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Частими симптомами є нудота, блювання, діарея, біль, запор, тощо (рис. 10).

Найбільші побічні дії виявлені при використанні ліраглутиду. Саме він спричиняє розвиток гіпоглікемії, анорексії, зниження апетиту, зневоднення, нудота, діарея, біль, запор, гастрит, метеоризм, розвиток панкреатиту та алергічні прояви. Однак, сегмаглутид та тірзепатид у своєму використанні не спричинює виражену гіпоглікемію, зневоднення, анорексію,

гастроезофагальнорефлюксну хворобу, гастрит та метеоризм. Але спричинюють ураження щитоподібної залози та ураження нирок.

Сегмаглутид, у свою чергу, може спричинити зниження апетиту та ураження жовчного міхура.

Алергічні реакції виникають у даних досліджуючи препаратів, однак при використанні тірзепатиду виявлено вищий їх розвиток у порівнянні із використанням сегмаглутилом та ліраглутидом.

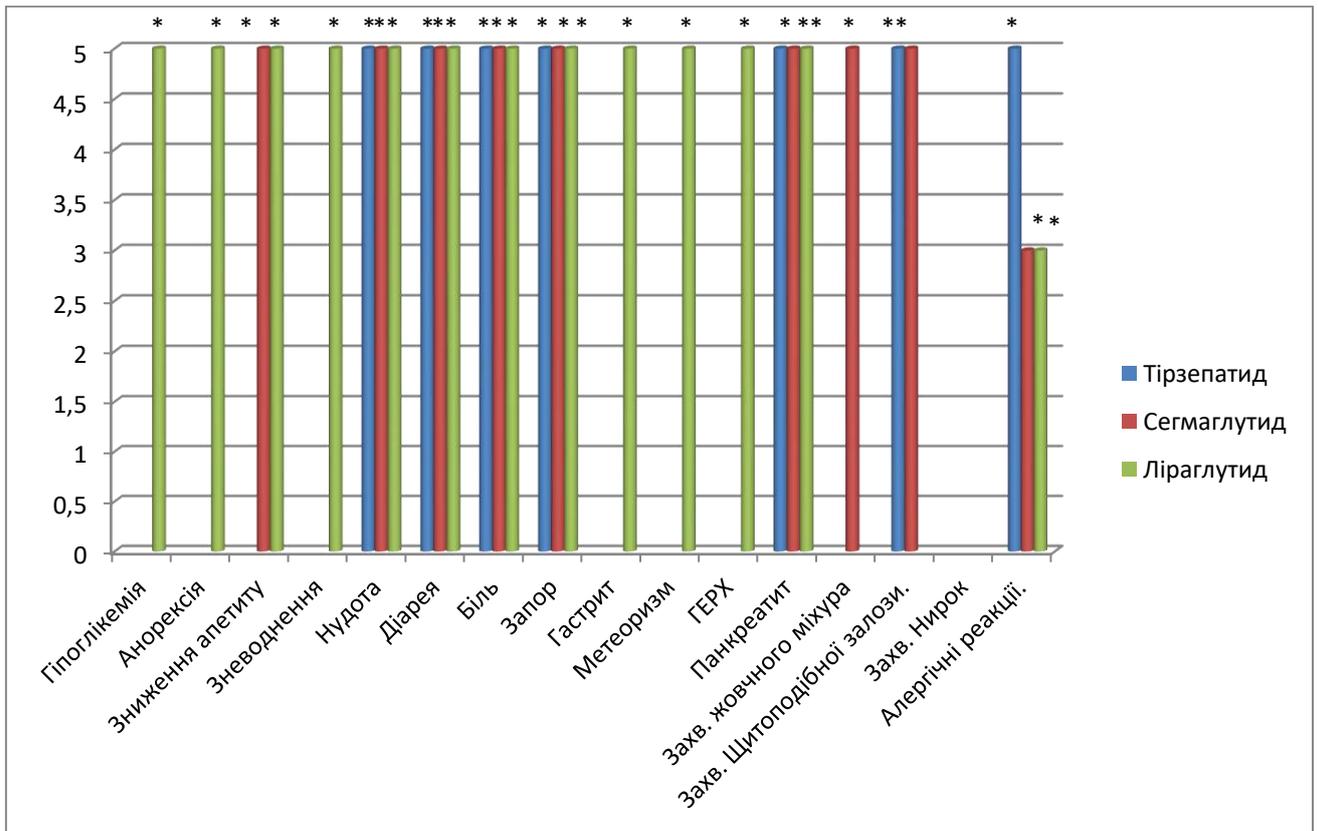


Рис. 10. Побічні ефект з боку ШКТ при використанні цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб (дані згідно літератури), %

Оцінюючи стан інших органів та систем при використанні представлених цукрознижуючих препаратів виявлено, що найбільший вплив на інші органи і системи має Ліраглутид, що може призвести до розвитку серцебиття, гіпотензії, бронхіту, назофаренгіту, незначе підвищення температури, головні болі, втому, запаморочення та реакцію в місці ін'єкції.

З менші подібними ефектами виявились тірзепатид та сегмаглутид, що мають ризик розвитку реакції на місці ін'єкції, втому, та зменшення серцебиття (рис. 11).

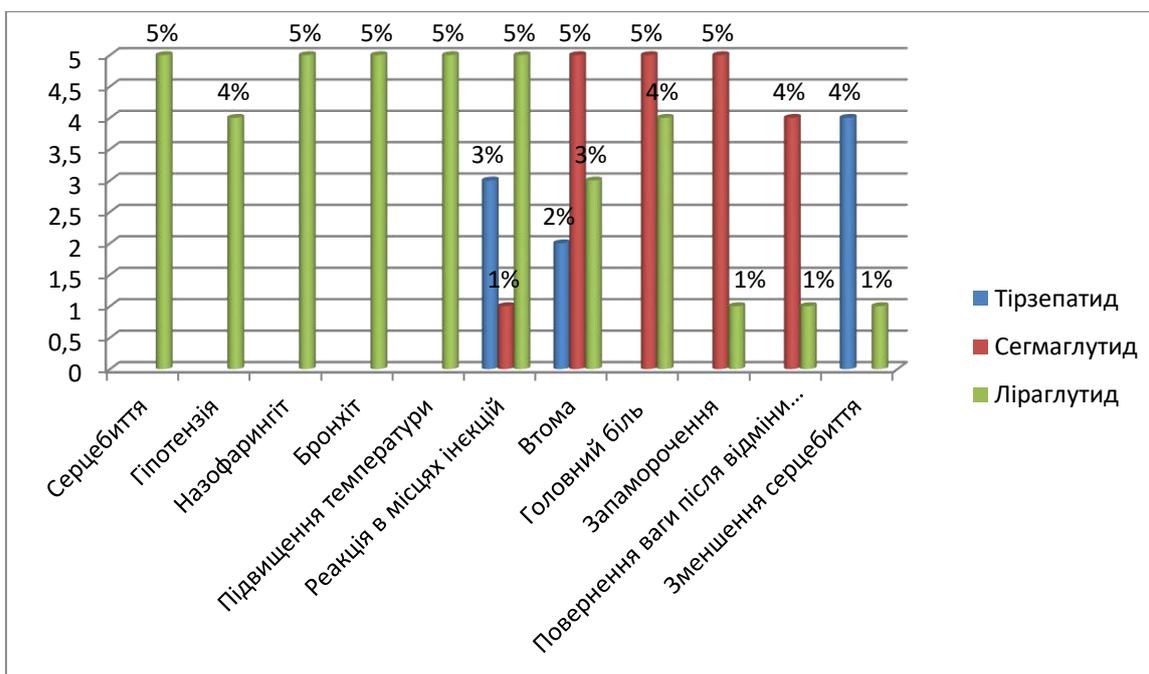


Рис. 11. Побічний ефект з боку інших органів та систем при використанні цукрознижуючих препаратів серед обстежених осіб (дані згідно літератури),%

Пацієнти з високим серцево-судинним ризиком, що отримували тірзепатид 15 мг/тиж, показали зниження HbA1c на 2,58 % та маси тіла на 11,7 кг, у той час як інсулін гларгін забезпечив зниження HbA1c на 1,44 % та збільшення маси тіла на 1,9 кг [3].

Резюме. У розділі висвітлено патогенетичні ланки препаратів тірзепатиду, сегмаглутиду та ліраглутиду, їх позитивний вплив на глікозильований гемоглобін та масу тіла з розвитком побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту із розвитком ускладнень із серцево-судинної систем.

Списки опублікованих праць.

1. Buzdugan I.O., Soroka M.G. Modern incretin-based therapies for type 2 diabetes and obesity: a comparative review.// Colloquium-journal. №68 (261), 2025. P. 58-60.

РОЗДІЛ IV

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

За даними досліджень, які були включені до клінічного аналізу, а саме програми SURPASS (2020–2024 рр.), SUSTAIN (2017–2024 рр.) та дані лабораторних підрозділів у різних країнах Європи та США (2016-2019рр.), виявлено, що цукрознижуючі препарати Тірзепатид, Сегмаглутид та Ліраглутид використовуються для зниження глюкози в крові, а саме рівня HbA1c, та значно впливають на зниження індексу маси тіла.

За даними світових досліджень та даними опрацювання літератури встановлено, що представлені препарати мають різну патогенетичну дію та механізм впливу. Вчені Американської діабетичної асоціації у 2024 році визнали найпопулярнішими препаратами у лікуванні ЦД та ожиріння є антагоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1. Препарати цієї групи активують рецептори ГПП-1, що зумовлює глюкозозалежне посилення секреції інсуліну, одночасне пригнічення вивільнення глюкагону, уповільнення спорожнення шлунка та зниження апетиту. Додатково відзначається підвищення відчуття ситості, внаслідок чого зменшується добове споживання калорій та поступово знижується маса тіла.

Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) належить до інкретинових гормонів і синтезується ентероендокринними L-клітинами тонкого кишечника з подальшим вивільненням у системний кровообіг у відповідь на прийом їжі [1,8,34,44,49,51,53,57]. Цей пептид відіграє ключову роль у підтриманні глікемічного контролю та регуляції енергетичного обміну в організмі. Сучасні фармакотерапевтичні стратегії, спрямовані на потенціювання інкретинового механізму дії, зокрема застосування агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів дипептидилпептидази-4, на сьогодні розглядаються як базові компоненти лікування цукрового діабету 2 типу та ожиріння у дорослого населення [2,11,29,47,49,57,58]. Водночас

впровадження цих підходів у педіатричну ендокринологію розпочалося відносно нещодавно.

У 2021 році регуляторні установи Канади схвалили застосування ліраглутиду — представника класу агоністів рецепторів ГПП-1 — у формі щоденних підшкірних ін'єкцій (Saxenda®) для лікування ожиріння у підлітків [3,9,11,43,59]. Той самий активний інгредієнт у меншій добовій дозі 1,8 мг, що випускається під торговою назвою Victoza®, у 2020 році був затверджений як додатковий засіб до терапії метформіном у дітей та підлітків із цукровим діабетом 2 типу [4,59,60].

На сучасному етапі до найчастіше застосовуваних препаратів для медикаментозної корекції ожиріння належать ліраглутид (торгова назва Saxenda®), семаглутид (Wegovy®, Ozempic®), а також тірзепатид (Mounjaro®, Zepbound®).

Станом на сьогодні в Україні серед фармакологічних засобів, дозволених до застосування для лікування ожиріння у пацієнтів із супутніми захворюваннями, асоційованими з надмірною масою тіла (зокрема порушеннями вуглеводного обміну, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією або синдромом обструктивного апное сну), фактично зареєстрованим препаратом залишається препарат із діючою речовиною якого є ліраглутид.

Використання ліраглутиду у максимальній рекомендованій дозі 3,0 мг шляхом щоденного підшкірного введення, за умови одночасної модифікації способу життя, включно з раціоналізацією харчування та підвищенням фізичної активності, сприяє клінічно значущому зменшенню маси тіла у осіб із надмірною вагою та ожирінням.

Сучасні досягнення фармакотерапії ожиріння включають появу препаратів нового покоління, клінічна ефективність яких у зменшенні маси тіла перевищує результати, отримані при застосуванні семаглутиду. Одним із таких засобів є тірзепатид, відомий під торговими назвами Mounjaro® та Zepbound®. Унікальність механізму його дії полягає в поєднаній активації

рецепторів двох ключових інкретинових гормонів — глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду та глюкагоноподібного пептиду-1, що фізіологічно вивільняються у відповідь на прийом їжі.

Подвійна рецепторна дія забезпечує посилений метаболічний ефект, який розглядається як основна перевага тірзепатиду над іншими препаратами цього класу. Наявні клінічні спостереження підтверджують доцільність його використання для довготривалого контролю маси тіла, особливо у поєднанні з обмеженням калорійності раціону та регулярною фізичною активністю.

Опрацювавши літературу нами виявлено, тірзепатид має подвійну дію на рецептори інкрети нових гормонів, а саме глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду та глюкагоноподібного пептиду-1, а семаглутид та ліраглутид – лише рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1.

Нами представлено патогенетична коротка інформація, за даними літератури, де вплив на рецептори оцінені за п'ятибальною шкалою, що покращує порівняння дії даних препаратів. Найвищий вплив на рецептор глюкагоноподібного пептиду 1 є в семаглутиді та ліраглутиді, що на 20% вище, у порівнянні із тірзепатидом (4,0 б). Виявлено, що саме семаглутид має вплив на агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1RA), механізм його ґрунтується на імітації фізіологічних ефектів ендогенного GLP-1, що проявляється зниженням апетиту, уповільненням спорожнення шлунка та покращенням показників глікемічного контролю, унаслідок чого досягається суттєве зменшення маси тіла.

Тірзепатид, який є аналогом інгібіторного поліпептиду шлунка (GIP), спорідненість якого є кращою, ніж із рецепторами глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), однак він має подвійну дію, що покращує результат.

Нами було сформовано опис та механізм дії препаратів, де чітко розв'язнено, що тірзепатид, взаємодіє із ейкозадиною та глютаміною кислотами формує комплекс із оцтовою кислотою та лізином, що підвищує спорідненість із лізином і покращує дію даного препарату.

Сегмаглутид та ліраглутид мають однакову дію, однак, сегмаглутид руйнує зв'язок ДДП-4 із заміщенням аланіну на α -аміноізомасляну кислоту, з подальшою заміною жиркової кислоти на аргінін, що покращує зв'язування з альбуміном. Ліраглутид має пряму дію на жирні кислоти із GLP-1 (7-37) та альбуміном.

Механізмом дії у тирзепатиді є генерація цАМФ із секрецією інсуліну, що підвищений рівень адипонектину-адипокіну та покращує обмін. Сегмаглутид діє на рецептор глюкагону, сприяючи їхньому зниженню. Ліраглутид діє на підвищення інсуліну із пригніченням секреції глюкагону.

Виявлений позитивний вплив на клінічний перебіг цукрознижуючих препаратів (тирзепатиду, сегмаглутиду, ліраглутиду), а саме зниження рівня HbA1c та маси тіла на 2,07%, 1,8%, 1,5% та 9,5 кг, 6 кг, 6 кг ($p < 0,05$). відповідно.

У літературі відмічалось [43,47,58], залежно від доз використання препарату тирзепатиду (у дозах 5 мг, 10 мг і 15 мг) було зниження маси тіла від 5% або більше (85%, 89% і 91%) ($p < 0,05$), а при використанні сегмаглутиду - на 20% або більше (50% і 57% у дозі 10 мг та 15 мг) ($p < 0,05$) [32,34,41,51,57,59,60].

Дані світової літератури висвітлюють препарат тирзепатид, який сприяв покращенню всіх визначених кардіометаболічних показників. Найбільш поширеними побічними ефектами були шлунково-кишкові розлади, здебільшого легкого або середнього ступеня тяжкості, які виникали при поступовому збільшенні дози препарату. Внаслідок побічних реакцій лікування припинили 4,3%, 7,1%, 6,2% і 2,6% учасників із груп дозування 5 мг, 10 мг, 15 мг тирзепатиду та плацебо відповідно. На основі отриманих даних дослідники дійшли висновку, що всі три дозування тирзепатиду продемонстрували значний і тривалий ефект у зниженні маси тіла серед дорослих із ожирінням. Однак, вони звернули увагу, що учасники з ожирінням і надмірною масою тіла можуть належати до субпопуляції з більшою мотивацією до управління вагою порівняно із загальним

населенням із ожирінням. Крім того, лише 5,5% учасників дослідження мали надлишкову масу тіла (ІМТ від 27 до <30), тому для цієї категорії пацієнтів необхідно провести додаткові дослідження [5,6,9,24,27,32,61]. Опрацювання наукових публікацій показало, що терапія ліраглутидом у дозовому діапазоні 1,2–3,0 мг на добу асоціюється зі стабільним зменшенням маси тіла, яке в середньому перевищує 5 %, незалежно від обраного дозування.

Порівняльна оцінка фармакокінетичних характеристик та тривалості лікування дала змогу встановити суттєві відмінності між препаратами. Зокрема, тірзепатид застосовується один раз на тиждень і має пролонгований терапевтичний ефект, що пояснюється тривалим періодом напіввиведення (до 5 діб) та можливістю безперервного застосування до 72 тижнів. Семаглутид також вводиться щотижнево, проте рекомендована тривалість терапії дещо коротша та становить близько 68 тижнів. Натомість ліраглутид потребує щоденного введення, а тривалість курсу лікування зазвичай перевищує 56 тижнів [9,17,61,62].

У пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком застосування тірзепатиду в дозі 15 мг на тиждень супроводжувалося більш вираженим глікемічним контролем і зниженням маси тіла: рівень HbA1c зменшувався на 2,58 %, а середня втрата маси тіла становила 11,7 кг. Для порівняння, терапія інсуліном гларгіном забезпечувала менш значне зниження HbA1c (1,44 %) та водночас асоціювалася з приростом маси тіла на 1,9 кг [33].

Таким чином, результати клінічних досліджень свідчать, що використання сучасних інкретин-орієнтованих цукрознижувальних засобів не лише забезпечує ефективний метаболічний контроль, але й сприяє зниженню частоти серцево-судинних подій та загальної смертності.

За узагальненими літературними даними, найбільшу поширеність серцево-судинної патології зафіксовано серед пацієнтів, які отримували ліраглутид ($22 \pm 1,03$) ($p < 0,05$), тоді як при застосуванні семаглутиду цей показник був нижчим ($20 \pm 1,01$) ($p < 0,05$), а найменшим — у групі

тірзепатиду ($14 \pm 0,9$) ($p < 0,05$). Таким чином, тірзепатид продемонстрував найменший вплив на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Водночас аналіз летальності, пов'язаної з серцево-судинними захворюваннями, показав, що найвищі показники смертності спостерігалися при використанні семаглутиду та ліраглутиду (по $15 \pm 0,9$ у кожній групі).

За результатами проведених досліджень частота серцево-судинних ускладнень знижувалася на 22 %, тоді як рівень летальних випадків скорочувався на 19 %. Водночас на тлі застосування тірзепатиду ці показники були ще нижчими та становили відповідно 14 % і 10 %, що свідчить про його виражений кардіометаболічний потенціал ($p < 0,05$).

Дані рандомізованого контрольного дослідження SCALE Obesity and Prediabetes наприкінці періоду спостереження показати позитивний вплив дії препарату, а саме втрата маси тіла серед пацієнтів, які отримували ліраглутид, становила $8,0 \pm 6,7$ % ($8,4 \pm 7,3$ кг) ($p < 0,05$), тоді як у групі плацебо цей показник був значно нижчим — $2,6 \pm 5,7$ % ($2,8 \pm 5,7$ кг) ($p < 0,05$). Клінічно значуще зниження маси тіла було зафіксоване приблизно у 92 % пацієнтів групи ліраглутиду порівняно з 65 % у групі плацебо. Крім того, у пацієнтів, які отримували ліраглутид, спостерігалось більш виражене зменшення окружності талії та індексу маси тіла [9].

Результати дослідження Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP), опублікованого у 2021 році, продемонстрували що протягом 68 тижнів використання семаглутиду при підшкірному введення у дозі 2,4 мг на тиждень відмічалось зниження маси тіла до 14,9%, а на фоні прийому плацебо – 2,4% [9,11,23,64]. Використання семаглутиду (дослідження 2023р. SELECT) у дозі 2,4 мг 1 раз на тиждень із тривалістю 33 місяці знизило ризик розвитку серцево-судинної патології на 20%. [19,53,65].

Серед препаратів семаглутиду нині застосовуються три оригінальні лікарські форми: Оземпік — для лікування цукрового діабету 2-го типу, Рібелсус — пероральна форма для терапії цукрового діабету 2-го типу, а також Вегові — для лікування ожиріння. Найбільшої популярності у

клінічній практиці набув саме Оземпик. В Україні препарат зареєстрований з 2022 року, тоді як Вегові — з 2024 року [11,45,49,52,66,67,68,69,70].

Ефективність препарату у довготривалій корекції маси тіла в поєднанні з гіпокалорійною дієтою та підвищеною фізичною активністю підтверджена результатами дослідження SURMOUNT-1, у якому взяли участь особи із надмірною масою тіла або ожирінням без цукрового діабету в анамнезі. Учасники протягом 72 тижнів отримували підшкірно тирзепатид у дозах 5, 10 або 15 мг чи плацебо. Середня редукція маси тіла становила близько 15% ($p < 0,05$) від вихідного рівня при застосуванні дози 5 мг, 19,5% ($p < 0,05$) — при дозі 10 мг і перевищувала 20% ($p < 0,05$) при застосуванні 15 мг препарату [1,15,19,32,36,37,48,59,70,71,72].

Оцінка впливу досліджуваних препаратів на параметри ліпідного обміну продемонструвала, що найбільш сприятливі зміни ліпідного профілю спостерігалися у пацієнтів, які отримували ліраглутид ($76 \pm 1,14$) ($p < 0,05$). Покращення ліпідного балансу в цій групі було зумовлене істотним зниженням концентрації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ — $69 \pm 1,13$) ($p < 0,05$) у поєднанні з вираженим підвищенням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ — $76 \pm 1,14$) ($p < 0,05$), що має особливу клінічну значущість для пацієнтів із цукровим діабетом.

Менш інтенсивний вплив на показники ліпідного спектра був зафіксований при застосуванні семаглутиду. Для цього препарату характерним виявилось помірне зниження рівня ЛПНЩ ($61 \pm 1,01$) ($p < 0,05$) на тлі незначного підвищення ЛПВЩ ($63 \pm 1,01$) ($p < 0,05$), що в сукупності забезпечувало загальне покращення ліпідного профілю до рівня ($64 \pm 1,01$) ($p < 0,05$).

Тирзепатид також продемонстрував позитивний вплив на показники ліпідного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом, сприяючи комплексному поліпшенню ліпідного профілю, що додатково підтверджує його переваги як сучасного інкретин-орієнтованого терапевтичного засобу, а саме сприяючи загальному покращенню ліпідного профілю ($65 \pm 0,9$) ($p < 0,05$). Механізм

цього ефекту був пов'язаний із помірним зниженням концентрації ЛПНЩ ($57 \pm 0,86$) ($p < 0,05$) у поєднанні зі статистично значущим підвищенням рівня ЛПВЩ ($74 \pm 1,13$) ($p < 0,05$).

За даними літератури було виявлено, що всі дослідженні препарати мають вплив на зниження рівня глікозильованого гемоглобіну та індексу маси тіла.

Оцінюючи вплив даних цукрознижуючих препаратів на глікозильований гемоглобін виявлено, що найвищий та найкращий вплив на рівень спричиняє тірзепатид ($2,01 \pm 0,03$) ($p < 0,05$) та ліраглутид ($2 \pm 0,03$) ($p < 0,05$), а найменший – сегмаглутид ($1,8 \pm 0,02$) ($p < 0,05$).

Впливаючи на рівень HbA_{1c}, спостерігається і зниження маси тіла. Найбільший вплив на індекс маси тіла виявлено при використанні ліраглутиду ($80 \pm 2,45$) ($p < 0,05$). Меншу дію виявлено при використанні тірзепатиду ($65 \pm 1,65$) ($p < 0,05$). Найменший вплив, серед представлених цукрознижуючих препаратів виявлено при використанні сегмаглутиду ($54 \pm 1,43$) ($p < 0,05$).

Зазначені структурні модифікації зумовлюють резистентність ліраглутиду до протеолітичного розщеплення дипептидилпептидазою-4 — ферментом, який забезпечує швидку деградацію ендогенного ГПП-1 та суттєво скорочує тривалість його біологічної активності в організмі [69,70,71,72,73,74]. Завдяки цьому агоністи рецепторів ГПП-1 здатні підтримувати тривалу реалізацію інкретинових ефектів, що є ключовим чинником їх терапевтичної результативності.

Застосування досліджуваних цукрознижувальних препаратів супроводжується певною частотою розвитку побічних реакцій різного ступеня вираженості. Згідно з даними літератури, тірзепатид, сегмаглутид та ліраглутид можуть зумовлювати виникнення побічних ефектів легкого, помірного та важкого характеру з боку різних органів і систем. При цьому переважна більшість небажаних явищ пов'язана з ураженням шлунково-

кишкового тракту та проявляється нудотою, блюванням і діареєю, які здебільшого мають транзиторний характер.

Аналіз частоти та вираженості побічної дії показав, що легкі небажані реакції спостерігалися при застосуванні всіх розглянутих препаратів. Водночас їх найбільша поширеність відзначалася у групі пацієнтів, які отримували ліраглутид, дещо нижчі показники реєструвалися при використанні тірзепатиду, а найменша частота легких побічних ефектів була характерною для семаглутиду.

Подібна тенденція зберігалася і при оцінці побічних реакцій середнього ступеня тяжкості. Разом із тим, за узагальненими даними наукових джерел, розвиток тяжких побічних ефектів найчастіше асоціювався із застосуванням тірзепатиду. Натомість при використанні семаглутиду ризик виникнення серйозних небажаних реакцій залишався мінімальним.

Аналіз профілю безпеки сучасних цукрознижувальних засобів, зокрема тірзепатиду, семаглутиду та ліраглутиду, свідчить, що найчастіше побічні реакції виникають з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). До найбільш поширених клінічних проявів належать нудота, блювання, діарея, абдомінальний біль, закрепи та інші диспептичні розлади[72,73,74,75,76].

Найбільш широкий спектр та вища частота небажаних явищ відзначені при застосуванні ліраглутиду. Його використання може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів, анорексії, вираженого зниження апетиту, дегідратації, а також нудоти, діареї, абдомінального болю, закрепів, гастриту та метеоризму. Крім того, за даними літератури, ліраглутид асоціюється з підвищеним ризиком виникнення панкреатиту та алергічних реакцій.

На відміну від цього, при застосуванні семаглутиду та тірзепатиду значно рідше спостерігаються такі побічні явища, як виражена гіпоглікемія, зневоднення, анорексія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит і метеоризм. Водночас для цих препаратів характерний ризик розвитку уражень щитоподібної залози та порушень функції нирок.

Семаглутид, окрім зазначених ефектів, може спричиняти зниження апетиту, а також негативно впливати на функціональний стан жовчного міхура.

Алергічні реакції можуть виникати при застосуванні всіх досліджуваних цукрознижувальних препаратів, проте за узагальненими літературними даними найвища частота таких проявів спостерігається у пацієнтів, які отримують тірзепатид, у порівнянні з семаглутидом і ліраглутидом.

Оцінка впливу зазначених лікарських засобів на функціональний стан інших органів і систем показала, що найбільш виражений системний ефект характерний для ліраглутиду. Його застосування може асоціюватися з розвитком серцебиття, артеріальної гіпотензії, респіраторних ускладнень, зокрема бронхіту та назофарингіту, субфебрильного підвищення температури тіла, а також неврологічних і загальних симптомів, таких як головний біль, підвищена втомлюваність та запаморочення. Окремо слід відзначити можливість виникнення місцевих реакцій у зоні ін'єкції [73,74,75,76,77].

Тірзепатид і семаглутид характеризуються меншою вираженістю впливу на інші органи та системи. Для цих препаратів переважно описуються локальні реакції у місці введення, відчуття втоми, а також поодинокі зміни з боку серцево-судинної системи, зокрема тенденція до зниження частоти серцевих скорочень.

Тірзепатид забезпечує багатовекторний вплив на ключові патогенетичні механізми цукрового діабету 2 типу, демонструючи вищу клінічну ефективність порівняно з класичними агоністами рецепторів GLP-1. Виражений позитивний ефект щодо зниження маси тіла та оптимізації основних метаболічних показників визначає його значний потенціал у межах персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із ЦД2 [11,45,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93].

Водночас актуальним залишається питання накопичення доказової бази щодо довготривалих кардіо- та нефропротекторних властивостей тірзепатиду, а також оцінки його ефективності й безпеки в умовах рутинної клінічної практики за межами контрольованих досліджень.

Список опублікованих праць.

1. Buzdugan I.O., Soroka M.G. Type 1 and type 2 diabetes mellitus: comparative overview and modern therapeutic approaches.// Colloquium-journal. №2 (267), 2026. P. 58-60.

ВИСНОВКИ

1. У магістерській роботі висвітлено патогенетичні особливості цукрознижуючих препаратів тирзепатиду, сегмаглутиду та ліраглутиду, їх позитивний вплив на глікозильований гемоглобін і масу тіла із розвитком можливих побічних ефектів.

2. Встановлено, тирзепатид, ліраглутид та сегмаглутид є агоністами рецепторів GLP-1, однак, тирзепатид є аналогом інгібіторного поліпептиду шлунка (GIP), що має подвійну дію та перевагу у ефективності терапії при цукровому діабеті, впливаючи на глікозильований гемоглобін (на 23,3%) та масу тіла, на протипагу сегмаглутиду (на 15,7%) та ліраглутиду (на 17%) із нормалізацією ліпідного профілю (ЛПВЩ (на 11,5%) ($p<0,05$), ЛПНЩ (на 10,8%) ($p<0,05$)), та зниженням ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної патології (на 2,9%) ($p<0,05$).

3. Виявлено часті легкі побічні ефекти при використанні ліраглутиду та важкі – тирзепатиду на фоні стабільного рівня виявлення легких, середніх та важких при використанні сегмаглутиду з спільними побічними ефектами серед препаратів з боку шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея, біль, тощо) та відмінних – ураження нирок, дихальної та ендокринної систем з розвитком важких ускладнень – панкреатит (панкреонекроз), ураження щитоподібної залози та ускладнення з боку нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит, ниркова недостатність) та синдром відміни.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобок НМ. Терапевтичні стратегії, наслідки та перспективи застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(3):314-21. doi:[10.22141/2224-0721.21.3.2025.1544](https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.3.2025.1544)
2. Величко ВІ, Юрченко ІВ, Лагода ДО, Юрченко ЄІ. Цукровий діабет 2-го типу: епідеміологія, ускладнення та рання діагностика. Одеський медичний журнал. 2023;3:783. doi:[10.32782/2226-2008-2023-3-14](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-14)
3. Деримедвідь ЛВ, Риженко ІМ, Бутко ЯО. Обізнаність фармацевтів-інтернів щодо побічних ефектів нових цукрознижувальних препаратів (частина 1). Фармакологія та лікарська токсикологія. 2024;18(4):325-31. doi:[10.33250/18.04.325](https://doi.org/10.33250/18.04.325)
4. Журавльова ЛВ, Кривоносова ОМ. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет. Харків; 2019. 125 с.
5. Караченцев ЮІ, Кравчун ПП. Новітні стандарти ведення цукрового діабету (за матеріалами рекомендацій ESC, 2023). Здоров'я України 21 сторіччя. 2023;19:12-6.
6. Коваль СМ, Резнік ЛА, Мисниченко ОВ, Литвинов ВС. Ефективність агоністу рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 ліраглутиду в лікуванні ожиріння (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2023;80(1):64-72. doi:[10.21856/j-PEP.2023.1.08](https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.08)
7. Козловська А. Результати дослідження LIRA-PRIME: ліраглутид допомагає контролювати рівень цукру в крові на 44 тижні довше, ніж пероральні цукрознижувальні препарати. Здоров'я України. Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. 2020;3:29-31.
8. Королюк О. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у сучасному лікуванні цукрового діабету 2 типу. Акцент на ліраглутид: коли, кому та як? Ендо Practise. 2022;6:10-9.
9. Кунарьова НМ, Зінич ОВ, Карпачев ВВ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО. Зниження ефективності агоністів рецепторів

глюкагоноподібного пептиду 1: у чому причина? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(8):638-46. doi:[10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799](https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799)

10. Лазарев ПО. Особливості вибору антиангінальної терапії у пацієнта з цукровим діабетом. Ліки України. 2022;8:40-2. doi:[10.37987/1997-9894.2022.8\(264\).271841](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.8(264).271841)

11. Нестерук Н, Сидорук І, Кирик О. Аналіз сучасних підходів до лікування цукрового діабету другого типу. Physical Culture and Sport: Scientific Perspective. 2025;3:75-80. doi:[10.31891/pcs.2025.3.9](https://doi.org/10.31891/pcs.2025.3.9)

12. Подсевахіна СЛ, Доценко МЯ, Чабанна ОС, Паламарчук ОІ, Мирний ДП. Цукровий діабет 2 типу: сучасні аспекти діагностики та лікування. Запоріжжя; 2025. 112 с.

13. Романова А. Ліраглутид у лікуванні ожиріння: огляд і практичні рекомендації. Здоров'я України. Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. 2021;2:24-5.

14. Стасенко Т. Що слід знати, приймаючи семаглутид, ліраглутид або інші ГПП-1[Інтернет]. thePharmaMedia; 2025[цитовано 2026 Січ 05]. Доступно: <https://thepharma.media/uk/medicine/39737-pro-shho-slid-znati-priimayuci-semaglutid-liraglutid-abo-insi-gpp-1-29112025>

15. Тронько МД, Большова ОВ, Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. Практикуючий лікар. 2021;4:35-44.

16. Чернявська ІВ, Скрипник НВ, Боцюрко ВІ, Дідушко ОМ. Цукровий діабет – епідемія ХХІ століття (огляд літератури). Art of Medicine. 2017;3:95-8. doi:[10.21802/scientificandpracticaljournal.v1i3.237](https://doi.org/10.21802/scientificandpracticaljournal.v1i3.237)

17. Almansour HA, Thaibah HA, Alfarhan M, Al-Qahtani SA, Khardali AA, Alshammari TM. Real-World Safety Concerns of Tirzepatide: A Retrospective Analysis of FAERS Data (2022-2025). Healthcare (Basel) [Internet]. 2025[cited 2025Dec27];13(18):2259. Available

from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12469573/pdf/healthcare-13-02259.pdf> doi: [10.3390/healthcare13182259](https://doi.org/10.3390/healthcare13182259)

18. Amaro A, Skolnik NS, Sugimoto D. Cardiometabolic risk factors efficacy of semaglutide in the STEP program. *Postgrad Med.* 2022;134(Suppl 1):18-27. doi:[10.1080/00325481.2022.2147325](https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147325)

19. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med.* 2022;134(Suppl 1):5-17. doi:[10.1080/00325481.2022.2147326](https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147326)

20. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(1):26-36. doi:[10.1056/nejmoa2416394](https://doi.org/10.1056/nejmoa2416394)

21. Bayless D, Singh J, Park BU, Sweetser S. Tirzepatide-Associated Colonic Ischemia. *ACG Case Rep J*[Internet]. 2024[cited 2026Jan05];11(11):e01551. Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11540430/pdf/ac9-11-e01551.pdf>doi: [10.14309/crj.0000000000001551](https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001551)

22. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):18-35. doi: [10.1111/dom.14863](https://doi.org/10.1111/dom.14863)

23. Bergman BK, Rosenstock J, Garvey WT, Batterham RL, Chen Y, Liu M, et al. Time spent in glycaemic control with sustained body weight reduction with tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(6):3223-32. doi: [10.1111/dom.16337](https://doi.org/10.1111/dom.16337)

24. Bracchiglione J, Meza N, Franco JV, Escobar Liquitay CM, Novik AV, Ocara Vargas M, et al. Semaglutide for adults living with obesity. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2025[cited 2026Jan05];10(10):CD015092. Available from:<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015092.pub2/full>doi:[10.1002/14651858.cd015092.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd015092.pub2)

25. Bradley CL, McMillin SM, Hwang AY, Sherrill CH. Tirzepatide, the Newest Medication for Type 2 Diabetes: A Review of the Literature and

Implications for Clinical Practice. *Ann Pharmacother.* 2023;57(7):822-36. doi: [10.1177/10600280221134127](https://doi.org/10.1177/10600280221134127)

26. Brooks S, Nafees S, Abdi K, Austin I, Mahmood B, Bowden A, et al. Acute Mesenteric Ischemia as a Severe Complication Associated With Tirzepatide: A Case Report and Safety Alert. *Cureus*[Internet]. 2025[cited 2026Jan05];17(11):e97035. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12709405/pdf/cureus-0017-00000097035.pdf>doi: [10.7759/cureus.97035](https://doi.org/10.7759/cureus.97035)

27. Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, Caporusso M, Cignarelli A, Sorice GP, et al. The real-world safety profile of tirzepatide: pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(11):2671-8. doi:[10.1007/s40618-024-02441-z](https://doi.org/10.1007/s40618-024-02441-z)

28. Chiang CH, Chang YC, Yu CC, See XY, Wang TH, Xanthavanij N, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2025;23(11):3527-39. doi:[10.1016/j.jtha.2025.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.06.020)

29. Chiang CH, Jaroenlapnopparat A, Colak SC, Yu CC, Xanthavanij N, Wang TH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2025;169(6):1268-81. doi:[10.1053/j.gastro.2025.06.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.06.003)

30. Chun JH, Butts A. Long-acting GLP-1RAs: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA.* 2020;33(Suppl 1):3-18. doi:[10.1097/01.jaa.0000669456.13763.bd](https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000669456.13763.bd)

31. Ciudin A, Johansson E, Zimmer-Rapuch S, Dimitriadis GK, Bertrand M, Curteis T, et al. Indirect comparative efficacy and safety of tirzepatide 10 and 15 mg versus semaglutide 2.4 mg for the management of obesity and overweight in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(9):4709-19. doi:[10.1111/dom.16508](https://doi.org/10.1111/dom.16508)

32. Daniel S, Waggett S, Lyles E, Sagut P, Shamaei Zadeh P, Marcelletti A, et al. A Retrospective Comparative Analysis of Cutaneous Adverse Reactions in

GLP-1 Agonist Therapies. *J Drugs Dermatol.* 2025;24(4):413-5. doi:[10.36849/jdd.8605](https://doi.org/10.36849/jdd.8605)

33. Davies MJ, van der Meer P, Verma S, Patel S, Chinnakondepalli KM, Borlaug BA, et al. Semaglutide in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes across baseline HbA_{1c} levels (STEP-HFpEF DM): a prespecified analysis of heart failure and metabolic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):196-209. doi:[10.1016/s2213-8587\(24\)00304-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00304-8)

34. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10313):1811-24. doi:[10.1016/s0140-6736\(21\)02188-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02188-7)

35. France NL, Syed YY. Tirzepatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2024;84(2):227-38. doi:[10.1007/s40265-023-01992-4](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01992-4)

36. Frías JP. Tirzepatide: a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dual agonist in development for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(6):379-94. doi:[10.1080/17446651.2020.1830759](https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1830759)

37. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-15. doi:[10.1056/nejmoa2107519](https://doi.org/10.1056/nejmoa2107519)

38. Gu S. Adverse Events Associated with Tirzepatide: Updated Pharmacovigilance Analysis Using FAERS (2022 Q1-2025 Q1) with an Adapted Time-to-Onset Method. *Drug Healthc Patient Saf.* 2026;18:1-13. doi: [10.2147/dhps.s556918](https://doi.org/10.2147/dhps.s556918)

39. Hamza M, Papamargaritis D, Davies MJ. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):31-49. doi:[10.1080/14656566.2024.2436595](https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2436595)

40. Hankosky ER, He X, Malik R, Fraseur Brumm J, Wang F, Niemeyer A, et al. Tirzepatide 10 and 15 mg versus semaglutide 2.4 mg in people with obesity or overweight with type 2 diabetes: An indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(7):3757-65. doi:[10.1111/dom.16401](https://doi.org/10.1111/dom.16401)

41. Hankosky ER, Lebrec J, Lee CJ, Dimitriadis GK, Jouravskaya I, Stefanski A, et al. Tirzepatide and the 10-year predicted risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with obesity and prediabetes: A post hoc analysis from the three-year SURMOUNT-1 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(12):7385-94. doi:[10.1111/dom.70143](https://doi.org/10.1111/dom.70143)

42. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-16. doi: [10.1056/nejmoa2206038](https://doi.org/10.1056/nejmoa2206038)

43. Kadowaki T, Heftdal LD, Ko HJ, Overvad M, Shimomura I, Thamattoor UK, et al. Oral Semaglutide in an East Asian Population With Overweight or Obesity, With or Without Type 2 Diabetes: The OASIS 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2025;185(10):1206-17. doi:[10.1001/jamainternmed.2025.3599](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.3599)

44. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022;65(8):1251-61. doi: [10.1007/s00125-022-05715-4](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05715-4)

45. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Stamati A, Kakotrichi P, Liakos A, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2024;67(7):1206-22. doi:[10.1007/s00125-024-06144-1](https://doi.org/10.1007/s00125-024-06144-1)

46. Kim JA, Yoo HJ. Exploring the Side Effects of GLP-1 Receptor Agonist: To Ensure Its Optimal Positioning. *Diabetes Metab J.* 2025;49(4):525-41. doi:[10.4093/dmj.2025.0242](https://doi.org/10.4093/dmj.2025.0242)

47. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-84. doi:[10.1056/nejmoa2306963](https://doi.org/10.1056/nejmoa2306963)

48. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394-407. doi:[10.1056/nejmoa2313917](https://doi.org/10.1056/nejmoa2313917)

49. Lingvay I, Bergenheim SJ, Buse JB, Freitas P, Garvey WT, Harder-Lauridsen NM, et al. Once-weekly semaglutide 7·2 mg in adults with obesity and type 2 diabetes (STEP UP T2D): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(11):935-48. doi: [10.1016/s2213-8587\(25\)00225-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(25)00225-6)

50. Mamas MA, Bays H, Li R, Upadhyay N, Irani T, Senyucel C, et al. Tirzepatide compared with semaglutide and 10-year cardiovascular disease risk reduction in obesity: *post-hoc* analysis of the SURMOUNT-5 trial. *Eur Heart J Open*[Internet]. 2025[cited 2026Jan03];5(5):oeaf117. Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12448458/pdf/oeaf117.pdf> doi: [10.1093/ehjopen/oeaf117](https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeaf117)

51. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(9):631-42. doi:[10.1016/s2213-8587\(24\)00182-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00182-7)

52. McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Rhee TG, Cao B, Teopiz KM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: A replication study using reports to the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). *J Affect Disord.* 2025;369:922-7. doi:[10.1016/j.jad.2024.10.062](https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.10.062)

53. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143-57. doi:[10.1007/s13300-020-00981-0](https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0)

54. Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR, Sewell KA, Tanenberg RJ. Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2019;45(2):102-9. doi:[10.1016/j.diabet.2018.09.002](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.002)

55. Müllertz ALO, Sandsdal RM, Jensen SBK, Torekov SS. Potent incretin-based therapy for obesity: A systematic review and meta-analysis of the efficacy of semaglutide and tirzepatide on body weight and waist circumference, and safety. *Obes Rev*[Internet]. 2024[cited 2025Dec27];25(5):e13717. Available from:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13717>doi:[10.1111/obr.13717](https://doi.org/10.1111/obr.13717)

56. Mullins GR, Hodsdon ME, Li YG, Anglin G, Urva S, Schneck K, et al. Tirzepatide Immunogenicity on Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety: Analysis of Data From Phase 3 Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):361-9. doi:[10.1210/clinem/dgad532](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad532)

57. Muskiet MHA, Winter EM, Rensen PCN. Tirzepatide vs. Semaglutide for Obesity Treatment. *N Engl J Med.* 2025;393(16):1654-5. doi:[10.1056/nejmc2510962](https://doi.org/10.1056/nejmc2510962)

58. Ng CD, Divino V, Wang J, Toliver JC, Buss M. Real-World Weight Loss Observed With Semaglutide and Tirzepatide in Patients with Overweight or Obesity and Without Type 2 Diabetes (SHAPE). *Adv Ther.* 2025;42(11):5468-80. doi:[10.1007/s12325-025-03340-2](https://doi.org/10.1007/s12325-025-03340-2)

59. Ogunremi OO, Ismail SF, Dhami RK, Newton JS, Kindle SA, Kozmenko V. A meta-analysis of the incidence of acne vulgaris in patients treated with GLP-1 agonists. *Int J Womens Dermatol*[Internet]. 2024[cited 2025Dec29];10(2):e143. Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10997314/pdf/jw9-10-e143.pdf>doi:[10.1097/jw9.000000000000143](https://doi.org/10.1097/jw9.000000000000143)

60. Osumili B, Fan L, Paik JS, Pantalone KM, Ranta K, Sapin H, et al. Tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus injectable semaglutide 0.5 mg for the treatment of type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. *Diabetes Res Clin Pract*[Internet]. 2024[cited 2026Jan05];212:111717. Available

from:[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(24\)00627-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(24)00627-2/fulltext)doi:[10.1016/j.diabres.2024.111717](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111717)

61. Patoulas D, Katsimardou A, Kalogirou MS, Zografou I, Toumpourleka M, Imprialos K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on therapy for patients with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis of surrogate metabolic endpoints. *Diabetes Metab.* 2020;46(4):272-9. doi:[10.1016/j.diabet.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.04.001)

62. Patoulas D, Papadopoulos C, Doumas M. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*[Internet]. 2022[cited 2026Jan05];386(7):e17. Available from:<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2114590>doi:[10.1056/nejmc2114590](https://doi.org/10.1056/nejmc2114590)

63. Pereira AWM, Pereira JA, Ferreira SM. Current trends in the efficacy and safety of Semaglutide in the glycemic control of diabetic patients: A literature review. *Research, Society and Development*[Internet]. 2024[cited 2026Jan05];13(7):e11013746426. Available from:<https://rsdjournal.org/rsd/article/view/46426/36814>doi:[10.33448/rsd-v13i7.46426](https://doi.org/10.33448/rsd-v13i7.46426)

64. Qin W, Yang J, Ni Y, Deng C, Ruan Q, Ruan J, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial. *Endocrine.* 2024;86(1):70-84. doi:[10.1007/s12020-024-03896-z](https://doi.org/10.1007/s12020-024-03896-z)

65. Ramrakhiani H, Roorda AK, Tran T, Shetler K, Triadafilopoulos G. Great Weight, Low Pressure-One Problem: GLP-1 Receptor Agonist-Associated Colonic Ischemia. *Dig Dis Sci.* 2025;70(4):1316-9. doi:[10.1007/s10620-025-08984-2](https://doi.org/10.1007/s10620-025-08984-2)

66. Rohani P, Malekpour Alamdari N, Bagheri SE, Hekmatdoost A, Sohoul MH. The effects of subcutaneous Tirzepatide on obesity and overweight: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*[Internet]. 2023[cited 2025 Dec27];14:1230206.

Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10446893/pdf/fendo-14-1230206.pdf>doi:[10.3389/fendo.2023.1230206](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1230206)

67. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, 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):143-55. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01324-6)

68. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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):1414-25. doi: [10.1001/jama.2021.3224](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224)

69. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, 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):138-50. doi:[10.1001/jama.2021.23619](https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619)

70. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi:[10.3389/fendo.2023.1161521](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521)

71. Salazar CE, Patil MK, Aihie O, Cruz N, Nambudiri VE. Rare cutaneous adverse reactions associated with GLP-1 agonists: a review of the published literature. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(6):248. doi:[10.1007/s00403-024-02969-3](https://doi.org/10.1007/s00403-024-02969-3)

72. Salvador R, Moutinho CG, Sousa C, Vinha AF, Carvalho M, Matos C. Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. *Pharmaceuticals*[Internet]. 2025[cited 2025 Dec 29];18:399. Available from:<https://www.mdpi.com/1424-8247/18/3/399>doi:[10.3390/ph18030399](https://doi.org/10.3390/ph18030399)

73. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28(3):591-8. doi:[10.1038/s41591-022-01707-4](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01707-4)

74. Shukla AP, Dunn JP, Gomez Valderas E, Fraseur Brumm J, Karanikas CA, Hunter Gibble T. Improved health-related quality of life with tirzepatide versus semaglutide in adults with obesity or overweight from the SURMOUNT-5 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(1):452-62. doi:[10.1111/dom.70215](https://doi.org/10.1111/dom.70215)

75. Singh A, Singh AK, Singh R, Misra A. Comparative efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg and tirzepatide 5-15 mg in obesity with or without type 2 diabetes: A systematic review of Phase 3 clinical trials. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2025[cited 2025 Dec27];19(3):103212. Available from:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402125000293?via%3Dihub>doi:[10.1016/j.dsx.2025.103212](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2025.103212)

76. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med*. 2022;70(1):5-13. doi:[10.1136/jim-2021-001952](https://doi.org/10.1136/jim-2021-001952)

77. Singh H, Natt NK, Nim DK. Association between glucagon-like peptide-1 agonists and risk of diabetic retinopathy: a disproportionality analysis using FDA adverse event reporting system data. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2025;20(2):147-52. doi:[10.1080/17446651.2025.2459720](https://doi.org/10.1080/17446651.2025.2459720)

78. Singh A, Singh AK, Singh R, Misra A. Comparative efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg and tirzepatide 5-15 mg in obesity with or without type 2 diabetes: A systematic review of Phase 3 clinical trials. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2025[cited 2025 Dec29];19(3):103212. Available from:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402125000293?via%3Dihub>doi:[10.1016/j.dsx.2025.103212](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2025.103212)

79. Taktaz F, Fontanella RA, Scisciola L, Pesapane A, Basilicata MG, Ghosh P, et al. Bridging the gap between GLP1-receptor agonists and cardiovascular outcomes: evidence for the role of tirzepatide. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):242. doi:[10.1186/s12933-024-02319-7](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02319-7)

80. Tall Bull S, Nuffer W, Trujillo JM. Tirzepatide: A novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *J Diabetes Complications*[Internet]. 2022[cited 2026Jan05];36(12):108332. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872722002446?via%3Dihub>
doi: [10.1016/j.jdiacomp.2022.108332](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108332)

81. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, Goh RSJ, Lin C, Anand VV, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(8):677-85. doi:[10.1038/s41366-023-01321-5](https://doi.org/10.1038/s41366-023-01321-5)

82. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(Suppl 2):66-88. doi: [10.1111/dom.16364](https://doi.org/10.1111/dom.16364)

83. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116-24. doi:[10.1111/dom.14451](https://doi.org/10.1111/dom.14451)

84. Urva S, Coskun T, Loghin C, Cui X, Beebe E, O'Farrell L, et al. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1886-91. doi:[10.1111/dom.14110](https://doi.org/10.1111/dom.14110)

85. Urva S, Levine JA, Schneck K, Tang CC. Model-based simulation of glycaemic effect and body weight loss when switching from semaglutide or dulaglutide to once weekly tirzepatide. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(4):567-74. doi:[10.1080/03007995.2024.2322072](https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2322072)

86. Vestergaard P. Diabetes and its Complications - Contemporary Treatment and Potential Side Effects of Drugs to Treat Diabetes. *Curr Drug Saf*. 2021;16(1):1. doi:[10.2174/157488631601210203093615](https://doi.org/10.2174/157488631601210203093615)

87. Vilsbøll T, Malecki MT, Sharma P, Thieu VT, Chivukula KK, Kiljanski J. HbA1c reduction with tirzepatide in people with type 2 diabetes: The

contribution of weight loss assessed by a mediation analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(10):5498-505. doi:[10.1111/dom.16592](https://doi.org/10.1111/dom.16592)

88. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, 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):1403-13. doi:[10.1001/jama.2021.1831](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831)

89. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Drug Therapies for Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Dec29];24(24):17147. Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10742594/pdf/ijms-24-17147.pdf> doi: [10.3390/ijms242417147](https://doi.org/10.3390/ijms242417147)

90. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 Receptor Agonists-Effects beyond Obesity and Diabetes. *Cells.* 2023;13(1):65. doi: [10.3390/cells13010065](https://doi.org/10.3390/cells13010065)

91. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*[Internet]. 2020[cited 2026Jan05];5(17):e140532. Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7526454/pdf/jciinsight-5-140532.pdf>doi:[10.1172/jci.insight.140532](https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532)

92. Yue D, Hua X, Zhu L, Wang J, Gu L, Yuan Z, et al. Development of a risk prediction model for gastrointestinal adverse events associated with semaglutide administration in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*[Internet]. 2025[cited 2026Jan05];16:1684395. Available from:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12620217/pdf/fendo-16-1684395.pdf> doi: [10.3389/fendo.2025.1684395](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1684395)

93. Zhou J, Huang W, Xie Y, Shen H, Liu M, Wu X. Risk of ophthalmic adverse drug reactions in patients prescribed glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system database. *Endocrine.* 2025;88(1):80-90. doi:[10.1007/s12020-024-04112-8](https://doi.org/10.1007/s12020-024-04112-8)

94. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients With Heart Failure,

Preserved Ejection Fraction, and Obesity. *Circulation*. 2025;151(10):656-68.
doi:[10.1161/circulationaha.124.072679](https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.072679)