



胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类药物有望战胜肥胖

殷峻¹, 刘月星¹, 贾伟平^{1,2*}

1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海 200233;

2. 上海交通大学主动健康战略与发展研究院, 上海 200030

* 联系人, E-mail: wjjia@sjtu.edu.cn

肥胖已成为全球性的公共卫生问题。根据2023年《世界肥胖地图》^[1]的数据显示, 在全球5岁以上的人群中, 超重/肥胖率($BMI \geq 25 \text{ kg m}^{-2}$)将从2020年的38%增加到2035年的51%, 而肥胖率($BMI \geq 30 \text{ kg m}^{-2}$)将从2020年的14%增加到2035年的24%, 人数将达到20亿人。中国在肥胖问题上也面临严峻挑战。2023年的一项纳入中国1580万成年人的真实世界研究^[2]显示, 中国成人受试者中超重($BMI 24 \sim 28 \text{ kg m}^{-2}$)和肥胖($BMI \geq 28 \text{ kg m}^{-2}$)人群分别占34.8%和14.1%。值得关注的是, 与BMI正常的受试者相比, 超重和肥胖者更容易出现脂肪肝、糖尿病(前期)、高血压等合并症。自2016年我国提出实施“健康中国”战略后, 陆续出台了多项肥胖控制的新政策, 比如在宏观层面出台的《“健康中国2030”规划纲要》《中国防治慢性病中长期规划(2017~2025年)》《国民营养计划(2017~2030年)》等系列文件。此外, 《全民健康生活方式行动方案(2017~2025年)》对肥胖防控工作提出明确的任务, 在深入开展“三减三健”专项行动中特别提出了“健康体重”行动。《健康中国行动(2019~2030年)》的合理膳食、全民健身、中小学健康促进、心脑血管疾病防治行动、糖尿病防治行动等多项专项行动中, 均将肥胖作为慢性病危险因素纳入具体内容, 要求持续减缓肥胖增长率, 推进健康体重管理。

然而, 减重却面临各种挑战和困境。虽然生活方式干预是基础的治疗手段, 但单纯的生活方式干预减重幅度有限, 且患者难以长期坚持, 容易体重反弹^[3]。尽管代谢手术可以带来显著的减重效果, 但存在围手术期风险、并发症、胃肠结构不可逆改变、费用高等诸多问题。既往的中枢性减重药物因为心血管不良事件、自杀风险增加、药物成瘾等安全性问题相继退出临床^[4]。我国唯一获批的减重口服药奥利司他, 效力较弱, 且有脂肪泻等副作用。正当临床医生面对肥胖陷入“无药可用”的尴尬境地时, 以胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)为代表的肠促胰素类药物为战胜肥胖带来了希望, 也因此领衔2023年Science杂志编辑团队评选出的“2023年度十大科学突破”。



贾伟平 中国工程院院士, 上海交通大学讲席教授, 上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科主任医师。上海市糖尿病研究所所长, 上海交通大学主动健康战略与发展研究院院长。主要研究方向为糖尿病精准诊疗、预警筛查、发病机制的研究及防治工程管理。

1 GLP-1的发现史

肠促胰素从发现到应用于临床经历了长达100多年的时间。1902年, 英国伦敦大学生理学家Bayliss和Starling在动物的肠道中发现了一种能够促进胰腺分泌的物质^[5]。1906年, 英国利物浦大学Moore教授发现, 2例糖尿病儿童使用十二指肠黏膜浸润液后尿糖迅速消失, 推测肠道中可能存在一种能够治疗糖尿病的物质^[6]。1930年, 芝加哥大学La Barre教授发现, 来自肠的促胰液素的降糖部分并非胰岛素, 但是这种促胰液素可以刺激胰岛素的分泌并通过其本身的影响, 产生降糖效应, 因此将这种物质命名为肠促胰素(cretin)^[7]。然而, 这种激素此后被人们遗忘了30余年, 直到20世纪60年代出现了测量胰岛素的放射免疫测定法^[8], 才重新开启科学界对于肠促胰素的探索。1964年, 美国和英国的科学家们相继证实了肠促胰素刺激胰岛素分泌和发挥降糖作用的效应^[9,10]。20世纪70年代, 加拿大英属哥伦比亚大学Brown教授从猪的小肠黏膜中分离出抑胃肽(GIP, 后更名为葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽), 并鉴别出GIP的完整氨基酸序列(图1)^[11], GIP也因此成为第一个被发现的肠促胰素^[12]。1985年, 哥廷根大学的Schmidt等人^[13]从小肠黏膜中分离并提取出第二种肠促胰素——胰高血糖素样肽-1(GLP-1)(图1)^[11]。GLP-1由胰高血糖素原基因表达, 在胰岛α细胞中, 前激素转换酶2(PC2)将胰高血糖素原剪切为

胰高血糖素,而在肠黏膜的L细胞中,前激素转换酶1(PC1)将胰高血糖素原剪切为GLP-1。1986年,Nauck等人^[14]发现,2型糖尿病(T2DM)患者的肠促胰素效应受损,这提示肠促胰素在T2DM的治疗中可能具有极大的潜力。

GLP-1主要由分布于远端回肠和结肠的神经内分泌L细胞分泌。GLP-1受体(GLP-1R)属于G蛋白偶联受体家族,除分布在胰腺外,还分布于肺、肾脏、心血管系统、胃肠道、中枢神经系统等多个部位。GLP-1和GLP-1R结合后可产生多种生物学效应。在胰腺, GLP-1具有促进胰岛β细胞增殖和抑制凋亡的作用。此外, GLP-1可通过激活胰岛β细胞内的环磷酸腺苷(cAMP),呈葡萄糖依赖性地刺激胰岛素的分泌,在餐后抑制胰高血糖素的释放。除了胰腺, GLP-1在中枢神经系统、胃肠道、骨骼等组织器官中也发挥重要作用^[15]。

然而,人体内的GLP-1半衰期很短,约2 min,小肠L细胞分泌的GLP-1很快被二肽基肽酶4(DPP-4)分解,以无活性的形式经肾脏排泄^[16]。这时一种特殊的动物——希拉毒蜥给GLP-1受体激动剂(GLP-1RA)的研发带来了希望。1992年,Eng等人^[17]从分布于美国西南部与墨西哥北部地区的希拉毒蜥的毒液中发现了Exendin-4,并成功地将其分离出来,并在多种模型中验证了Exendin-4能够刺激胰岛素的分泌,且发现Exendin-4和人类GLP-1的结构虽然有52%的相似性,但降解速度更慢。接着,礼来公司和Amylin公司共同研发出人工合成的Exendin-4艾塞那肽^[18],并于2005年4月获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于改善二甲双胍和磺脲类药物疗效不佳的T2DM患者的血糖控制,这也是首个获批上市的GLP-1RA。2010年,诺和诺德公司通过对人GLP-1进行改造,推出了全球第二款GLP-1RA利拉鲁肽,并在欧盟获批。从此, GLP-1RA的研发进入快通道。礼来公司、Amylin公司和Alm-

kermes公司合作开发的艾塞那肽缓释注射混悬剂2011年在欧盟获批上市,2012年在美国获批上市,用于T2DM患者的血糖控制。之后,礼来公司基于融合蛋白技术开发了GLP-1RA的周制剂度拉糖肽,并在2014年获美国FDA批准上市。诺和诺德公司在利拉鲁肽的基础上研发了半衰期长达160小时的司美格鲁肽,并于2017年获美国FDA批准上市。

2 GLP-1RA对体重的影响

GLP-1RA最初被研发用于改善T2DM患者的血糖控制。然而,随着研究的深入,科学家们发现, GLP-1RA还具有降糖以外的多重获益,包括减少体重、腰围、内脏脂肪和血压等。这其中减重作用最引人注目,因为一方面肥胖在全球范围大流行,另一方面市场上缺乏安全有效的减重药物。GLP-1RA的减重机制包括^[19-21]:(1)作用于中枢,抑制食欲,增加下丘脑弓状核饱食信号的水平,并降低抑制信号,从而增强饱腹感,减少热量摄入;(2)作用于胃肠道,延缓胃排空和胃肠蠕动,减少胃泌素刺激的胃酸分泌。

2.1 单靶点GLP-1RA

目前国内外已上市多种GLP-1RA,根据其作用时间可以分为短效制剂和长效制剂。短效制剂有艾塞那肽、利司那肽、贝那鲁肽;长效制剂有利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂、度拉糖肽、司美格鲁肽等。一项为期56周的双盲试验纳入3731例年龄≥18岁、无糖尿病、BMI ≥ 30 kg m⁻²(或BMI ≥ 27 kg m⁻²合并血脂异常或高血压等肥胖并发症)的患者,结果显示,56周时利拉鲁肽3 mg组患者的平均体重减轻了8.4±7.3 kg,而安慰剂组患者的平均体重减轻了2.8±6.5 kg,利拉鲁肽组减重幅度≥5%和≥10%的患者比例分别为63.2%和

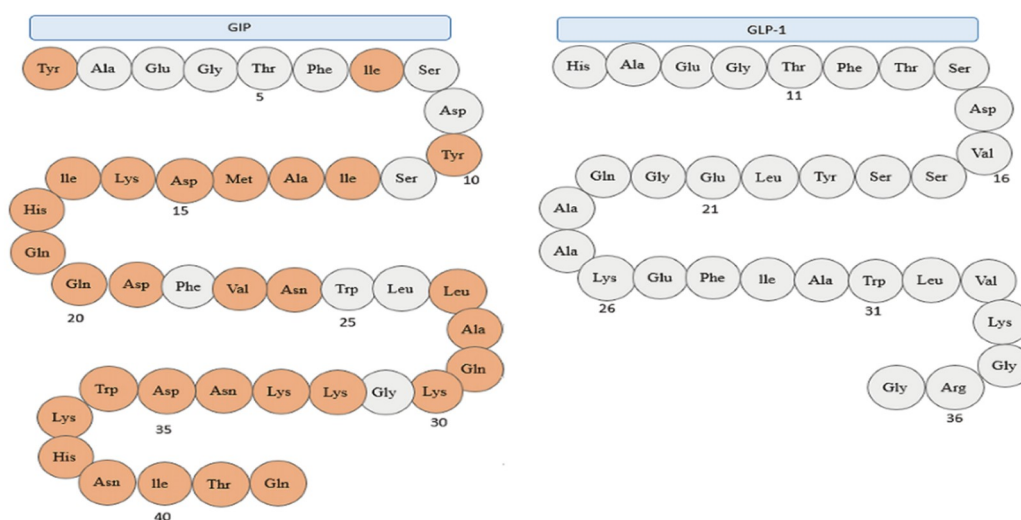


图1 GIP和GLP-1的氨基酸序列
Figure 1 Amino acid sequence of GIP and GLP-1

33.1%，显著高于安慰剂组^[22]。2014年12月，美国FDA批准利拉鲁肽(3 mg，每日一次)作为减肥药物在美国上市。STEP系列研究^[23]评估了每周一次皮下注射司美格鲁肽2.4 mg相较于安慰剂对肥胖患者的治疗效果，其中STEP1研究^[24]纳入1961名超重或肥胖的成年人，每周接受2.4 mg司美格鲁肽或安慰剂治疗，结果显示，68周时司美格鲁肽组体重减轻14.9%，并且司美格鲁肽组有86.4%的受试者体重至少下降了5%。基于STEP系列试验的结果，美国FDA于2021年4月批准司美格鲁肽(2.4 mg，每周一次)用于超重或肥胖人群的慢性体重管理。2022年12月，美国FDA批准司美格鲁肽减重适应症人群拓展至12岁以上青少年。2023年7月，利拉鲁肽注射液在我国获批用于肥胖或超重患者的减重治疗。目前度拉糖肽和司美格鲁肽在我国尚未获批用于减重。除了GLP-1RA注射液，口服小分子的GLP-1RA也相继问世。Orforglipron是一种口服小分子GLP-1RA，与口服肽类GLP-1RA不同的是，Orforglipron不受食物或液体摄入时间的限制。研究显示^[25]，肥胖或超重的成人患者接受Orforglipron治疗36周后平均体重减轻14.7%，近半数受试者体重下降 $\geq 15\%$ ，3期临床试验将进一步研究Orforglipron治疗肥胖/超重以及T2DM的有效性和安全性。

2.2 多靶点组合

随着对GLP-1RA的深入研究，研究者们开始关注多靶点的药物研发。2023Banting科学成就奖颁发给致力于多受体激动剂研发的Matthias H. Tschöp博士，其研究团队提出一种高效减重策略，即同时靶向多种肠道激素受体，发挥协同作用。基于该策略，Tschöp博士研究团队^[26]设计了一系列多受体激动剂，可以同时激活两种或多种激素受体，这些受体包括GLP-1R、GCGR、GIPR。GIP/GLP-1受体激动剂Tirzepatide是一种单分子多肽，可同时激动GIPR和GLP-1RA，发挥降糖、减重以及改善多重代谢的作用。在T2DM患者中进行的SURPASS系列研究中^[27-31]，Tirzepatide可使糖化血红蛋白平均降低1.87%~2.59%，体重平均降低6.2~12.9 kg。Tirzepatide于2021年5月获美国FDA批准上市，改善成人T2DM患者的血糖控制。SURMOUNT系列研究评估了Tirzepatide对于肥胖或伴有体重相关合并症的超重成人的长期体重管理，其中SURMOUNT-1研究^[32]结果显示，随访72周时，Tirzepatide 5, 10, 15 mg组降低体重的平均百分比变化分别为15%，19.5%和20.9%，减重 $\geq 5\%$ 的患者比例分别为85%，89%和91%。2023年11月，美国FDA批准Tirzepatide用于肥胖或超重伴有体重相关并发症患者的体重控制。Retatrutide是一种GIP/GLP-1/GCGR三受体激动剂，GCGR受体信号通路不仅能与肠促胰素的减重机制互补，还是肝脏代谢的潜在靶点。一项2期、双盲、随机、安慰剂对照研究^[33]显示，Retatrutide所有剂量组均显示出具有临床意义的体重减轻，第48周时，12 mg组平均体重减轻可达24.2%(-26.2 kg)，并且Retatrutide组的肝脏代谢相关指标也得到明显改善。

3 GLP-1RA对心血管的作用

除了降糖和减重，研究还发现GLP-1RA具有心血管保护作用，其间接的心血管获益机制可能与改善血糖、体重和血压等多种代谢危险因素有关，直接机制可能包括增加心肌葡萄糖的摄取和利用、改善心肌缺血、抑制炎症反应、改善血管内皮功能、抑制血小板聚集、抗动脉粥样硬化等^[34,35]。基于监管机构对降糖药上市的心血管安全性要求，近年来对GLP-1RAs进行了多项心血管安全试验(cardiovascular outcomes trials, CVOT)^[36]，结果发现，以希拉嘶蜥为源头的艾塞那肽和利司那肽的CVOT为中性结果，而人源性的GLP-1类似物如利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽等多数可显著降低T2DM患者主要不良心血管事件的发生(口服司美格鲁肽例外)^[37-39]。2023年8月，司美格鲁肽的SELECT研究^[40]结果公布，该研究纳入了17604名BMI ≥ 27 kg m⁻²且无糖尿病病史的患者；结果显示，每周注射一次2.4 mg司美格鲁肽可使成年超重或肥胖人群的主要不良心血管事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死，非致死性卒中)风险降低20%。这项研究首次证实了GLP-1RA减重可改善肥胖患者的心血管预后。

4 GLP-1类药物对肥胖控制的应用与思考

GLP-1RA类单靶点和多靶点组合类药物是治疗肥胖和糖尿病的新一代方法，其减重幅度已接近减重手术，并可能有效预防T2DM，目前已有多种双受体和三受体激动剂在研发中。未来基于肠促胰素的药物在治疗肥胖及相关疾病方面的应用也将拥有更多可能性，包括射血分数保留的心衰(HFpEF)、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等。但是，对于该类药物用于肥胖控制的长期实践及应用仍有待进一步思考。首先，虽然目前的国内外研究显示GLP-1RA类药物的耐受性良好，最常见的副作用为胃肠道不良事件，但在有些情况并不推荐使用，例如禁用于有甲状腺髓样癌或2型多发性内分泌肿瘤综合征个人或家族史的患者^[41]。其次，由于新型肥胖药物治疗实现的体重减轻接近减肥手术的效果，因此，需要评估一些在减肥手术后观察到的长期并发症，如骨质疏松症、骨折、宏量和微量营养素缺乏以及自残行为的风险增加是否也会出现在此类药物减重中^[42]。此外，在目前的GLP-1RA类相关药物减重试验中发现，减重效果在12~18个月时达到平台期，且若停药患者常会在一年内体重反弹，从而导致推荐长期使用，但这也导致了存在着价格昂贵、治疗成本效益低和长期用药依从性差的突出问题^[43]。因此，GLP-1RA类药物减重结合生活方式干预和减重管理行为干预支持计划如营养、运动、同伴支持、基于人工智能和游戏化干预的数字技术的综合应用仍是促进有效减重和效果长期维持的重点。

综上所述，GLP-1在T2DM、肥胖、心血管疾病等领域的研究结果展示出卓越的治疗潜力。随着对其作用机制的深

入研究以及技术手段的不断升级, GLP-1有望在多个方面取得新的突破。首先, 未来的研究可能会探索GLP-1在神经退行性疾病、肿瘤、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等领域的应用。其次, GLP-1RA从日制剂到周制剂, 从注射制剂到口服肽

类制剂, 再到小分子口服制剂, 大大提高了患者治疗的便利性, 未来GLP-1的制剂将变得更加多样化, 以满足患者的个体化需求。此外, 对于多受体激动剂的深入探索将带来更加高效和全面的治疗选择, 为患者提供更多获益。

致谢 感谢上海市公共卫生重点学科项目(GWVI-11.1-20)、上海市内分泌代谢疾病研究中心(2022ZZ01002)、内分泌代谢病国家临床重点专科能力建设(Z155080000004)和上海市健康科普人才(青年英才)能力提升专项(JKKPYC-2022-12)资助。

推荐阅读文献

- 1 World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. 2023
- 2 Chen K, Shen Z, Gu W, et al. Prevalence of obesity and associated complications in China: A cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults. *Diabetes Obesity Metab*, 2023, 25: 3390–3399
- 3 van Baak M A, Mariman E C M. Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19: 655–670
- 4 Müller T D, Blüher M, Tschöp M H, et al. Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 201–223
- 5 Bayliss W M, Starling E H. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*, 1902, 28: 325–353
- 6 Moore B, Edie E S, Abram J H. On the treatment of *Diabetes mellitus* by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J*, 1906, 1: 28–38
- 7 Barre J L, Still E U. Studies on the physiology of secretin. *Am J Physiol-Legacy Content*, 1930, 91: 649–653
- 8 Yalow R S, Berson S A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*, 1960, 39: 1157–1175
- 9 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24: 1076–1082
- 10 McIntyre N, Holdsworth C D, Turner D S. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet*, 1964, 284: 20–21
- 11 Wang L. Designing a dual GLP-1R/GIPR agonist from tirzepatide: Comparing residues between tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Des Devel Ther*, 2022, Volume 16: 1547–1559
- 12 Brown J C, Dryburgh J R. A gastric inhibitory polypeptide II: The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*, 1971, 49: 867–872
- 13 Schmidt W E, Siegel E G, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia*, 1985, 28: 704–707
- 14 Nauck M A, Homberger E, Siegel E G, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63: 492–498
- 15 Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Invest*, 2010, 1: 8–23
- 16 Hui H, Farilla L, Merkel P, et al. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146: 863–869
- 17 Eng J, Kleinman W A, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*, 1992, 267: 7402–7405
- 18 Nielsen L L, Young A A, Parkes D G. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): A potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regulatory Peptides*, 2004, 117: 77–88
- 19 Geloneze B, de Lima-Júnior J C, Velloso L A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in the brain–adipocyte axis. *Drugs*, 2017, 77: 493–503
- 20 Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*, 2014, 63: 3346–3358
- 21 Schirra J, Göke B. The physiological role of GLP-1 in human: Incretin, ileal brake or more? *Regulatory Peptides*, 2005, 128: 109–115
- 22 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*, 2015, 373: 11–22
- 23 Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: Evidence from the STEP program. *Postgraduate Med*, 2022, 134: 5–17
- 24 Wilding J P H, Batterham R L, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 2021, 384: 989–1002
- 25 Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med*, 2023, 389: 877–888

- 26 Coskun T, Sloop K W, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*, 2018, 18: 3–14
- 27 Rosenstock J, Wysham C, Frías J P, 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: 143–155
- 28 Frías J P, Davies M J, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021, 385: 503–515
- 29 Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): A randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*, 2021, 398: 583–598
- 30 Del Prato S, Kahn S E, Pavo I, 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: 1811–1824
- 31 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2022, 327: 534–545
- 32 Jastreboff A M, Aronne L J, Ahmad N N, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*, 2022, 387: 205–216
- 33 Jastreboff A M, Kaplan L M, Frías J P, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — A phase 2 trial. *N Engl J Med*, 2023, 389: 514–526
- 34 Almutairi M, Al Batran R, Ussher J R. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides*, 2019, 111: 26–32
- 35 Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): Cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2050–2068
- 36 Iqbal A M, Imamudeen N, Basheer A, et al. Efficacy and cardiovascular safety of GLP-1 receptor analogues. *CDS*, 2021, 16: 197–206
- 37 Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 311–322
- 38 Gerstein H C, Colhoun H M, Dagenais G R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019, 394: 121–130
- 39 Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1834–1844
- 40 Lincoff A M, Brown-Frandsen K, Colhoun H M, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*, 2023, 389: 2221–2232
- 41 Ard J, Fitch A, Fruh S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Adv Ther*, 2021, 38: 2821–2839
- 42 Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, et al. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes*, 2024, doi: 10.1038/s41366-024-01473-y
- 43 Mozaffarian D. GLP-1 agonists for obesity—A new recipe for success? *JAMA*, 2024, 331: 1007

Summary for “胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类药物有望战胜肥胖”

The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) drugs poised to conquer obesity

Jun Yin¹, Yuexing Liu¹ & Weiping Jia^{1,2*}

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai 200233, China;

² Institute for Proactive Healthcare of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

* Corresponding author, E-mail: wpjia@sjtu.edu.cn

Obesity has become a global public health issue, with the number of overweight/obese individuals increasing annually. However, weight loss faces various difficulties and challenges. Incretin medications, represented by glucagon-like peptide-1 (GLP-1), have brought new hope in the battle against obesity. As a result, GLP-1 was recognized as the top scientific breakthrough of 2023. Since its isolation and identification in 1983, GLP-1 has been increasingly gaining attention for its clinical applications. Exendin-4 is the first GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) approved for market by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Subsequently, the development of GLP-1RAs has entered the fast track. Liraglutide, dulaglutide, semaglutide, and other GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have been successively developed and approved for market. Initially introduced as antidiabetic agents, further research revealed the positive impact of GLP-1RAs on conditions such as obesity, cardiovascular diseases, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). As scientific exploration into GLP-1 deepens, researchers have begun to investigate broader therapeutic pathways, with a particular focus on the development of multi-receptor agonists. The 2023 Banting Scientific Achievement Award was conferred upon Dr. Matthias H. Tschöp, dedicated to multi-receptor agonist research. Dr. Tschöp's team proposed an efficient weight-loss strategy by simultaneously targeting multiple gut hormone receptors, such as GLP-1R, GIPR, and GCGR, to harness synergistic effects. GLP-1RA-based single-target and multi-target combination drugs are a new generation of treatment for obesity and diabetes, and their weight loss is close to that of bariatric surgery, and may be effective in preventing type 2 diabetes mellitus, and a variety of dual- and triple-receptor agonists are currently under development. However, the long-term practice and application of such drugs for obesity control still need to be further considered. In summary, the results of GLP-1 studies in the fields of type 2 diabetes mellitus, obesity, and cardiovascular diseases demonstrate excellent therapeutic potential. With the in-depth study of its mechanism and the continuous upgrading of technical methods, GLP-1 is expected to make new breakthroughs in many aspects. Firstly, future studies may explore the application of GLP-1 in neurodegenerative diseases, oncology, nonalcoholic fatty liver disease, and other fields. Secondly, GLP-1RA has greatly improved the convenience of patient treatment from daily to weekly preparations, from injection preparations to oral peptide preparations, and then to small molecule oral preparations, and GLP-1 preparations will become more diversified in the future to meet the individualized needs of patients. In addition, the in-depth exploration of multi-receptor agonists will lead to more efficient and comprehensive treatment options, providing more benefits to patients.

GLP-1, diabetes, obesity, cardiovascular, multi-receptor agonist

doi: [10.1360/TB-2024-0417](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0417)