

Béo phì: Tác động lâm sàng, sinh lý bệnh, biến chứng và những đổi mới hiện đại trong chiến lược điều trị

Mohammad Iftekhar Ullah ^{1,*} và Sadeka Tamanna ^{1,2}

1. Khoa Y, Trung tâm Y tế Đại học Mississippi - Hoa Kỳ;
2. Trung tâm Y tế Cựu chiến binh- Hoa kỳ

Béo phì là một vấn đề sức khỏe toàn cầu ngày càng gia tăng, ảnh hưởng rộng rãi đến sức khỏe thể chất, tâm lý và xã hội. Về mặt lâm sàng, đây là nguyên nhân chính gây ra bệnh tiểu đường típ 2 (T2D), bệnh tim mạch (CVD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và ung thư, làm giảm tuổi thọ từ 5 đến 20 năm và gây ra gánh nặng kinh tế khổng lồ lên đến 2 nghìn tỷ USD mỗi năm (2,8% GDP toàn cầu). Mặc dù có tác động đáng kể đến sức khỏe và kinh tế xã hội, các loại thuốc điều trị béo phì trước đây, như fenfluramine, sibutramine và orlistat, đã không đáp ứng được kỳ vọng do hiệu quả hạn chế, tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm bệnh van tim và các vấn đề về đường tiêu hóa, và tỷ lệ ngừng điều trị cao. Sự ra đời của các chất chủ vận thụ thể peptide giống glucagon-1 (GLP-1) (ví dụ: semaglutide, tirzepatide) đã cách mạng hóa việc quản lý bệnh béo phì. Các loại thuốc này cho thấy hiệu quả chưa từng có, đạt được mức giảm cân trung bình 15–25% trong các thử nghiệm lâm sàng, đồng thời giảm 20% các biến cố tim mạch bất lợi nghiêm trọng và 72% tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường típ 2. Các liệu pháp mới nổi, bao gồm thuốc chủ vận GLP-1 đường uống và thuốc chủ vận ba thụ thể (ví dụ: retatrutide), hứa hẹn khả năng dung nạp tốt hơn và bảo tồn cơ bắp, có khả năng thu hẹp khoảng cách hiệu quả với phẫu thuật giảm béo. Tuy nhiên, những thách thức vẫn còn tồn tại. Chi phí cao, thiếu hụt nguồn cung và sự bất bình đẳng trong tiếp cận là những rào cản đáng kể đối với việc triển khai rộng rãi điều trị béo phì, đặc biệt là ở những khu vực có nguồn lực hạn chế. Các tác dụng phụ về đường tiêu hóa và những lo ngại về an toàn lâu dài đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ, trong khi việc tăng cân trở lại sau khi ngừng thuốc nhấn mạnh sự cần thiết phải tuân thủ điều trị liên tục và hỗ trợ lối sống. Bài đánh giá này nêu bật tiềm năng chuyển đổi

của các liệu pháp dựa trên incretin đồng thời ủng hộ các cải cách chính sách để giải quyết các rào cản về chi phí, tiếp cận công bằng và các chiến lược phòng ngừa. Nghiên cứu trong tương lai cần ưu tiên các thử nghiệm về kết quả tim mạch dài hạn và giảm thiểu các rủi ro mới nổi, chẳng hạn như teo cơ và thoái hóa khớp. Một cách tiếp cận đa ngành kết hợp liệu pháp được lý, can thiệp hành vi và thay đổi chính sách hệ thống là rất quan trọng để kiểm soát dịch bệnh béo phì và những hậu quả của nó

1. Giới thiệu

Béo phì đã nổi lên như một trong những cuộc khủng hoảng sức khỏe toàn cầu cấp bách nhất của thế kỷ 21, với tỷ lệ mắc bệnh tăng gần gấp ba lần kể từ năm 1975 [1]. Tỷ lệ béo phì gia tăng gây áp lực rất lớn lên hệ thống chăm sóc sức khỏe, nền kinh tế và sức khỏe cá nhân, đồng thời dẫn đến hàng triệu ca tử vong có thể tránh được mỗi năm do bệnh tim mạch, tiểu đường loại 2, các loại ung thư khác nhau và các biến chứng [2]. Trong quá khứ, việc quản lý béo phì là một thách thức, từ các biện pháp can thiệp lối sống không hiệu quả đến các liệu pháp được lý có rủi ro cao và các thủ thuật phẫu thuật xâm lấn. Các loại thuốc giảm cân ban đầu, chẳng hạn như fenfluramine (Fen-Phen) và sibutramine, đã bị thu hồi do tác dụng phụ nghiêm trọng về tim mạch và tâm thần [3,4]. Phẫu thuật bariatric, mặc dù hiệu quả trong việc giảm cân bền vững, vẫn không thể tiếp cận được với nhiều người do chi phí, rủi ro về thủ thuật và thiếu hụt dinh dưỡng lâu dài [5]. Những hạn chế này nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về các chiến lược điều trị an toàn hơn, hiệu quả hơn. Những tiến bộ gần đây trong điều trị béo phì, đặc biệt là các chất chủ vận thụ thể peptide giống glucagon-1 (GLP-1) (ví dụ: semaglutide, tirzepatide), đã cách mạng hóa các mô hình điều trị, chứng minh hiệu quả chưa từng có trong các thử nghiệm lâm sàng [6,7]. Tuy nhiên, những đột phá này không phải không có thách thức, bao gồm chi phí cao, rào cản về khả năng tiếp cận và những lo ngại về an toàn lâu dài và tăng cân trở lại sau khi ngừng sử dụng [8]. Bài đánh giá này khám phá bản chất phức tạp của bệnh béo phì, bao gồm sinh học cơ bản, hậu quả về xã hội và kinh tế, các bệnh lý liên quan và các lựa chọn điều trị đang phát triển. Chúng tôi đánh giá cả các liệu pháp trong quá khứ và hiện tại, xem xét cách thức hoạt động và những hạn chế của các loại thuốc mới, đồng thời xem xét các chiến lược tương lai để quản lý bệnh béo phì. Bằng cách tổng hợp các bằng chứng mới nhất, bài báo này cung cấp một cái nhìn tổng quan rõ ràng về bệnh

béo phì như một bệnh mãn tính đòi hỏi các phương pháp tiếp cận đa ngành, phối hợp.

2. Định nghĩa và Phân loại Béo phì

Béo phì là một bệnh mãn tính phức tạp, đặc trưng bởi sự tích tụ chất béo bất thường hoặc quá mức, ảnh hưởng xấu đến sức khỏe, làm tăng nguy cơ mắc các rối loạn chuyển hóa, tim mạch và cơ xương khớp. Trong lịch sử, béo phì được định nghĩa bằng chỉ số khối cơ thể (BMI), một chỉ số đơn giản được tính bằng cân nặng tính bằng kilogam chia cho bình phương chiều cao tính bằng mét. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, người lớn có BMI từ 30 trở lên được phân loại là béo phì, với các phân loại phụ là Béo phì Loại I (30–34,9), Loại II (35–39,9) và Loại III (≥ 40) [9]. Mặc dù BMI vẫn được sử dụng rộng rãi do tính đơn giản của nó, nhưng những hạn chế của nó đã thúc đẩy các lời kêu gọi về các khung chẩn đoán tinh tế hơn. Trong những năm gần đây, cộng đồng y tế đã chuyển sang định nghĩa đa chiều về béo phì. Một tuyên bố đồng thuận mang tính bước ngoặt đã được đề xuất, phân loại béo phì thành các giai đoạn lâm sàng và tiền lâm sàng để nắm bắt tốt hơn bản chất không đồng nhất của nó [9].

Béo phì lâm sàng được chẩn đoán khi lượng mỡ dư thừa trực tiếp làm suy giảm chức năng cơ quan hoặc hạn chế các hoạt động hàng ngày - ví dụ, gây tăng huyết áp, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc thoái hóa khớp nghiêm trọng. Ngược lại, béo phì tiền lâm sàng áp dụng cho những người tích tụ mỡ thừa nhưng không có biến chứng rõ ràng, mặc dù họ vẫn có nguy cơ mắc các bệnh trong tương lai cao hơn. Khung này tích hợp không chỉ chỉ số BMI mà còn cả chu vi vòng eo, các dấu hiệu sinh học của rối loạn chức năng chuyển hóa và bằng chứng về các biến chứng liên quan đến béo phì, mang lại một đánh giá toàn diện hơn. Sự khác biệt về chủng tộc và nhân khẩu học càng làm phức tạp thêm việc phân loại. Ví dụ, dân số châu Á có nguy cơ mắc các bệnh tim mạch chuyển hóa ở ngưỡng BMI thấp hơn so với người da trắng, dẫn đến các hướng dẫn cụ thể theo từng khu vực định nghĩa béo phì là BMI ≥ 25 ở nhiều quốc gia châu Á [10]. Tương tự, Hệ thống phân loại béo phì Edmonton (EOSS) kết hợp các chỉ số về sức khỏe tâm thần và chất lượng cuộc sống, nhận thấy rằng tác động của béo phì vượt ra ngoài sức khỏe thể chất [11]. Bất chấp những tiến bộ này, các cuộc tranh luận vẫn tiếp diễn về cách cân bằng giữa tính thực tiễn và độ chính xác, đặc biệt là trong các bối cảnh hạn chế nguồn lực.

3. Những hạn chế của các định nghĩa hiện hành

Mặc dù tính đơn giản của BMI phù hợp với các nghiên cứu quy mô lớn và chăm sóc thường quy, nhưng nó vẫn có những hạn chế rõ ràng. Nó không thể phân biệt khối lượng cơ nạc với mô mỡ, dẫn đến việc phân loại sai các vận động viên hoặc người lớn tuổi có khối lượng cơ thấp là thừa cân hoặc béo phì [12].

bỏ qua các kiểu phân bố chất béo; chất béo nội tạng, bao quanh các cơ quan nội tạng và gây rối loạn chức năng chuyển hóa, là yếu tố dự báo nguy cơ mắc bệnh mạnh hơn chất béo dưới da nhưng vẫn không thể nhìn thấy bằng chỉ số BMI [13]. Ví dụ, những người có chỉ số BMI bình thường nhưng có lượng chất béo nội tạng cao được gọi là “người béo phì chuyển hóa có cân nặng bình thường”, nhưng nguy cơ tim mạch của họ tương đương với những người bị béo phì lâm sàng [14]. Sự khác biệt về chủng tộc càng làm suy yếu tính chính xác của nó. Ngưỡng BMI tiêu chuẩn bỏ sót nguy cơ ở các nhóm người Nam Á, những người có xu hướng có nhiều mỡ nội tạng và kháng insulin ở BMI thấp hơn, và đánh giá quá cao nguy cơ ở các quần thể người da đen, những người thường có khối lượng cơ bắp lớn hơn [15]. Phân loại béo phì ở trẻ em gặp phải những thách thức tương tự: phần trăm BMI theo tuổi thường phân loại sai trẻ em có cơ bắp và biểu đồ tăng trưởng không tính đến sự khác biệt về thành phần cơ thể giữa các nhóm dân tộc [16,17]. Các biện pháp tiên tiến như DEXA hoặc MRI đánh giá chính xác lượng và vị trí mỡ nhưng vẫn còn tốn kém và khan hiếm ở nhiều nơi [18]. Chu vi vòng eo có thể cho biết lượng mỡ nội tạng nhưng gặp phải vấn đề về các giao thức đo lường không nhất quán [19]. Chỉ dựa vào BMI cũng góp phần tạo nên sự kỳ thị về cân nặng, vì khoảng 30% những người được phân loại là béo phì có sức khỏe chuyển hóa tốt, trong khi khoảng 20% người có BMI bình thường lại có lượng mỡ nội tạng cao và kháng insulin [20]. Điều này đã khiến các chuyên gia kêu gọi các định nghĩa tập trung vào sức khỏe chuyển hóa hơn là chỉ dựa vào cân nặng.

4. Các yếu tố nguy cơ gây béo phì

Béo phì không chỉ đơn thuần là hậu quả của sự lựa chọn cá nhân, mà là một căn bệnh đa yếu tố được hình thành bởi sự tương tác giữa các điểm yếu sinh học và áp lực môi trường. Nó phát sinh từ sự tương tác phức tạp của các yếu tố di truyền, môi trường, hành vi và kinh tế xã hội làm rối loạn cân bằng năng lượng, dẫn đến sự dư thừa năng lượng kéo dài. Mặc

dù lượng calo nạp vào quá mức so với lượng calo tiêu hao vẫn là nguyên nhân cơ bản, nhưng các bằng chứng mới nổi cho thấy các cơ chế sinh học và xã hội tinh tế hơn khiến cá nhân dễ bị tăng cân (Hình 1).

• **Khuynh hướng di truyền và biểu sinh**

Các nghiên cứu về cặp song sinh và gia đình ước tính rằng 40–70% nguy cơ béo phì là do di truyền, với hơn 1000 vị trí gen liên quan đến việc điều chỉnh cân nặng [21]. Các gen quan trọng, chẳng hạn như gen liên quan đến khối lượng mỡ và béo phì (FTO), ảnh hưởng đến sự điều chỉnh của vùng dưới đồi về sự thèm ăn và tiêu hao năng lượng bằng cách điều chỉnh các con đường tín hiệu leptin và melanocortin [22]. Sự biến đổi biểu sinh, chẳng hạn như những thay đổi về methyl hóa DNA do chế độ ăn uống của mẹ, căng thẳng hoặc độc tố môi trường gây ra, cũng có thể làm thay đổi quá trình lập trình mỡ của thai nhi, tạo ra các chu kỳ béo phì giữa các thế hệ [23]. Công trình nghiên cứu gần đây về điểm rủi ro đa gen đã cải thiện khả năng dự đoán riêng lẻ về nguy cơ béo phì, cho thấy rằng nguy cơ di truyền cao có thể được giảm nhẹ nhờ các yếu tố lối sống lành mạnh [24]. Một nghiên cứu gần đây chứng minh cách điểm phơi nhiễm tổng hợp, bao gồm các yếu tố như ô nhiễm không khí, chế độ ăn uống và giấc ngủ, tương quan với các dấu hiệu sinh học chuyển hóa từ thời thơ ấu đến tuổi vị thành niên, củng cố tầm quan trọng của khái niệm này đối với sự phát triển bệnh béo phì [25].

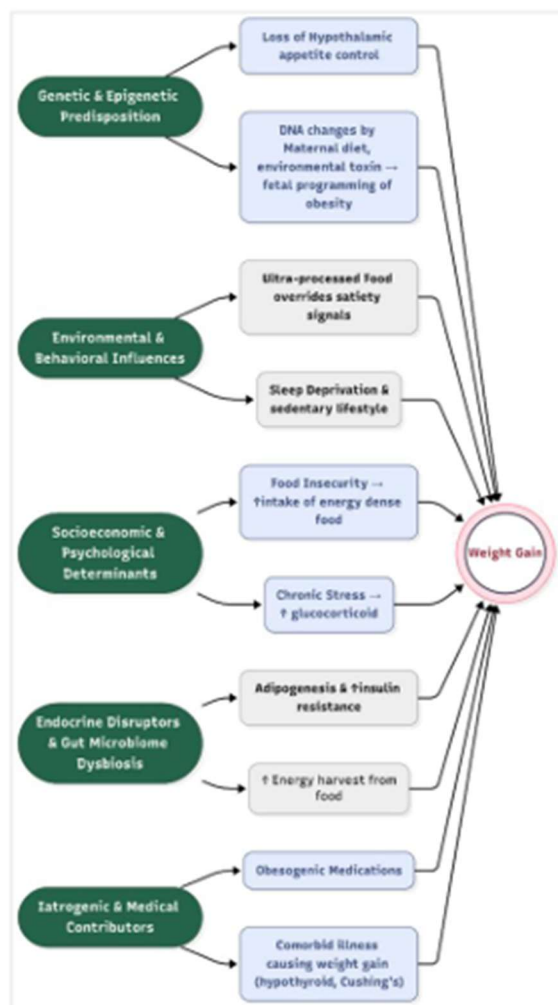
• **Ảnh hưởng của môi trường và hành vi**

Môi trường “gây béo phì” hiện đại thúc đẩy lối sống ít vận động và chế độ ăn nhiều calo. Thực phẩm siêu chế biến, chiếm hơn 60% lượng calo ở các quốc gia có thu nhập cao, được thiết kế để lấn át tín hiệu no thông qua độ ngon miệng cao và hàm lượng chất xơ thấp [26]. Đồng thời, quá trình đô thị hóa làm giảm hoạt động thể chất, với thời gian sử dụng màn hình thay thế các hoạt động tích cực.

Thiếu ngủ (< 6 giờ/ đêm) làm trầm trọng thêm sự rối loạn chuyển hóa bằng cách làm tăng ghrelin (hormon kích thích sự thèm ăn) và giảm mức leptin

(hormon gây no). Phân tích không gian địa lý tiến triển càng củng cố mối quan hệ này. VD; các mô hình sâu được đào tạo trên hình ảnh vệ tinh đã có thể dự đoán tỷ lệ béo phì dựa trên đặc điểm môi trường xây dựng với độ chính xác lên tới 90% [28]. Tương tự, các đặc điểm kinh tế xã hội của khu dân cư—chẳng hạn như mức độ nghèo đói, tỷ lệ nhà cho thuê và

cấu trúc hộ gia đình—đã được liên kết chặt chẽ với tỷ lệ béo phì thông qua các phương pháp học máy không gian [29]. Những phát hiện này nhấn mạnh cách thức các mô hình hành vi, chẳng hạn như lối sống ít vận động và lựa chọn chế độ ăn uống kém, không chỉ đơn thuần là quyết định cá nhân mà còn bị ảnh hưởng đáng kể bởi môi trường vật chất và kinh tế xã hội xung quanh



Hình 1. Các yếu tố nguy cơ gây béo phì

- **Các yếu tố quyết định về kinh tế xã hội và tâm lý**

Tình trạng kinh tế xã hội thấp (SES) có mối tương quan mạnh mẽ với bệnh béo phì, đặc biệt là ở các quốc gia có thu nhập cao. Tình trạng mất an toàn lương thực lý dẫn đến việc phụ thuộc vào các loại thực phẩm giàu năng lượng nhưng nghèo chất dinh dưỡng do hạn chế về chi phí và khả năng tiếp cận hạn chế với các sản phẩm tươi sống [30]. Các yếu tố gây căng thẳng về tâm lý, bao gồm phân biệt đối xử mãn tính hoặc trầm cảm, kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận (HPA), thúc đẩy sự tích tụ mỡ nội tạng thông qua sự dư thừa glucocorticoid [31]. Ngoài ra,

các yếu tố thần kinh hành vi, chẳng hạn như ăn uống theo định hướng sở thích, có liên quan đến tín hiệu dopaminergic trong nhân accumbens, làm tăng khả năng tiêu thụ quá mức [32]. Dữ liệu mới nổi về những trải nghiệm bất lợi thời thơ ấu cho thấy chấn thương thời thơ ấu tương tác với sự thiếu thốn về kinh tế xã hội để làm nhạy cảm các con đường căng thẳng về mặt biểu sinh, làm tăng thêm nguy cơ béo phì [33].

- **Các chất gây rối loạn nội tiết và rối loạn hệ vi sinh đường ruột**

Tiếp xúc với các hóa chất gây rối loạn nội tiết (EDCs), chẳng hạn như bisphenol A (BPA) và phthalates, can thiệp vào quá trình tạo mô mỡ và độ nhạy insulin bằng cách bất chức hoặc ngăn chặn quá trình này tín hiệu hormone [34]. Hơn nữa, thành phần hệ vi sinh vật đường ruột, đặc biệt là việc giảm Bacteroidetes và tăng Firmicutes, giúp tăng cường thu hoạch năng lượng từ thức ăn và thúc đẩy tình trạng viêm toàn thân, như đã được chứng minh trong các nghiên cứu cấy ghép phân [35]. Các phân tích metagenomic gần đây đã xác định các chủng vi khuẩn cụ thể mà sự mất mát của chúng dự đoán sự phát triển của bệnh béo phì, mở ra cánh cửa cho các liệu pháp vi sinh vật chính xác [36].

- **Các yếu tố do điều trị và y khoa gây ra**

Một số loại thuốc, bao gồm thuốc chống loạn thần (ví dụ: olanzapine), thuốc chống trầm cảm và glucocorticoid, thúc đẩy tăng cân thông qua tác dụng chuyển hóa và thèm ăn. Tăng cân là một tác dụng phụ đã được xác định rõ của tất cả các thuốc chống loạn thần, đặc biệt là các thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai như clozapine và olanzapine, bằng cách đối kháng với thụ thể 5-hydroxy tryptamine, thụ thể dopamine, và thụ thể histamine và muscarinic [37]. Các tình trạng bệnh lý như suy giáp, hội chứng Cushing và tổn thương vùng dưới đồi cũng làm rối loạn cân bằng năng lượng và gây tăng cân [38].

5. **Tác động bệnh lý của béo phì đối với sức khỏe con người**

Béo phì không chỉ là vấn đề thẩm mỹ mà còn là một bệnh toàn thân làm rối loạn cân bằng sinh lý trên nhiều hệ cơ quan. Nó gây ảnh hưởng sâu sắc đến hầu hết mọi hệ cơ quan, dẫn đến các bệnh lý đi kèm đe dọa tính mạng. Các quá trình bệnh lý này được trung gian bởi tình trạng viêm mãn tính mức độ nhẹ, rối loạn nội tiết tố, stress oxy hóa và tích tụ mỡ lạc chỗ, tất cả cùng nhau làm suy giảm sự cân bằng nội môi của tế bào và toàn thân (Hình 2).

- **Rối loạn chuyển hóa và kháng insulin**

Mô mỡ dư thừa, đặc biệt là mỡ nội tạng, tiết ra các cytokine gây viêm (ví dụ: TNF- α , IL-6) và axit béo tự do làm gián đoạn các con đường truyền tín hiệu insulin. Điều này dẫn đến tình trạng kháng insulin toàn thân, một dấu hiệu đặc trưng của hội chứng chuyển hóa và bệnh tiểu đường loại 2 (T2D) [39]. Tăng insulin máu càng làm trầm trọng thêm quá trình tổng hợp lipid và ức chế quá trình phân giải lipid, tạo ra một vòng luân chuyển tích tụ chất béo và không dung nạp glucose. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), xuất hiện ở 70–90% người béo phì, tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) và xơ gan do quá tải lipid ở gan và rối loạn chức năng ty thể [40].

• Bệnh tim mạch (CVD)

Béo phì góp phần trực tiếp gây tăng huyết áp thông qua việc tăng thể tích máu, kích hoạt hệ thần kinh giao cảm và rối loạn chức năng nội mô.

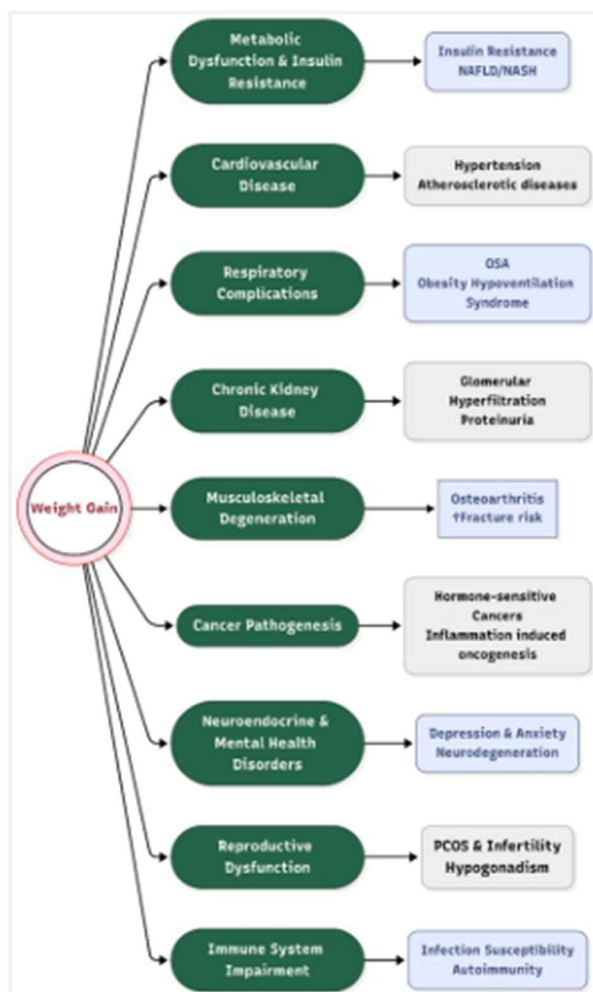
Angiotensinogen có nguồn gốc từ mô mỡ thúc đẩy co mạch và giữ natri, làm tăng huyết áp [41]. Ngoài ra, rối loạn lipid máu, đặc trưng bởi triglyceride, cholesterol LDL tăng cao và HDL giảm, làm tăng tốc quá trình xơ vữa động mạch. Những người béo phì có nguy cơ mắc bệnh động mạch vành, suy tim và đột quỵ cao gấp 2-3 lần do viêm mãn tính và sự không ổn định của mảng bám [42].

• Biến chứng hô hấp

Béo phì trung tâm làm suy giảm chức năng hô hấp về mặt cơ học bằng cách hạn chế chuyển động của cơ hoành và giảm độ đàn hồi của phổi. Điều này gây ra khuynh hướng mắc chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA), trong đó tình trạng thiếu oxy gián đoạn gây ra stress oxy hóa và viêm toàn thân [43]. Hội chứng giảm thông khí do béo phì (OHS), đặc trưng bởi tăng CO₂ mạn tính, làm tăng thêm nguy cơ tử vong do suy tim phải và tăng huyết áp phổi.

• Bệnh thận mãn tính

Béo phì là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh thận mãn tính (CKD), làm tăng tốc độ lọc cầu thận quá mức, protein niệu và suy giảm chức năng thận tiến triển; nguy cơ này càng trầm trọng hơn do tăng huyết áp và tiểu đường đi kèm [44]. Các biện pháp can thiệp giảm cân đã được chứng minh là làm giảm albumin niệu và làm chậm tiến trình CKD, nhấn mạnh lợi ích thận của việc quản lý béo phì [45]



Hình 2. Biến chứng của béo phì. Chú thích: NASH = viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, NAFLD = bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, và PCOS = hội chứng buồng trứng đa nang.

• Thoái hóa hệ cơ xương

Tải trọng cơ học quá mức lên các khớp chịu trọng lượng làm tăng tốc độ thoái hóa sụn, dẫn đến thoái hóa khớp (OA). Các adipokine như leptin và adiponectin làm trầm trọng thêm tình trạng viêm khớp và xơ hóa màng hoạt dịch, độc lập với áp lực cơ học sinh học [46]. Béo phì cũng làm suy giảm khả năng lành vết gãy và làm tăng nguy cơ loãng xương do viêm mãn tính và thiếu vitamin D.

• Cơ chế sinh bệnh ung thư

Rối loạn chức năng mô mỡ góp phần vào sự phát triển ung thư thông qua một số cơ chế sinh học liên kết với nhau. Một yếu tố quan trọng là tăng insulin máu và nồng độ yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1) tăng cao, cùng nhau kích thích sự tăng sinh của tế bào khối u [47]. Ngoài ra,

tình trạng viêm mãn tính liên quan đến béo phì dẫn đến tăng sản xuất các loại oxy phản ứng (ROS), có thể gây tổn thương DNA đáng kể và thúc đẩy quá trình sinh ung thư hơn nữa. Một cơ chế quan trọng khác liên quan đến sự tổng hợp estrogen tăng cao trong mô mỡ, đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của các loại ung thư nhạy cảm với hormone như ung thư vú và ung thư nội mạc tử cung. Dữ liệu dịch nhân mạnh mức độ rủi ro này, với béo phì có liên quan đến khoảng 40% ung thư nội mạc tử cung và 20% ung thư vú sau mãn kinh [48].

- **Rối loạn nội tiết thần kinh và sức khỏe tâm thần**

Kháng leptin ở vùng dưới đồi làm rối loạn quá trình điều hòa sự thèm ăn, khiến tình trạng ăn quá nhiều tiếp diễn [49]. Béo phì có liên quan đến nguy cơ trầm cảm và lo âu cao hơn 30–50%, do những thay đổi do viêm gây ra trong tín hiệu serotonin và dopamine [50]. Trầm cảm có liên quan chặt chẽ hơn đến béo bụng so với béo phì toàn thân [51]. Các bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm bệnh Alzheimer, trở nên trầm trọng hơn do sự phá vỡ hàng rào máu não do béo phì và sự tích tụ amyloid-beta [52].

- **Rối loạn chức năng sinh sản**

Ở phụ nữ, béo phì gây ra chứng tăng androgen và vô kinh, góp phần gây ra hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) và vô sinh. Ở nam giới, hoạt động aromatase của mô mỡ chuyển đổi testosterone thành estrogen, gây ra suy sinh dục và giảm chất lượng tinh trùng [53]. Béo phì ở mẹ làm tăng nguy cơ mắc bệnh tiểu đường thai kỳ, tiền sản giật và dị tật bẩm sinh ở con [54].

- **Suy giảm hệ miễn dịch**

Béo phì gây ra tình trạng kích hoạt và rối loạn chức năng miễn dịch mãn tính, làm suy yếu phản ứng với mầm bệnh đồng thời nghịch lý là làm tăng nguy cơ mắc bệnh tự miễn. Đại thực bào cư trú trong mô mỡ chuyển sang kiểu hình M1 gây viêm, tiết ra IL-1 β và IL-6, làm suy yếu chức năng tế bào T và hiệu quả của vắc xin [55].

6. **Các Phương Pháp Điều Trị Béo Phì trước đây**

Việc quản lý bệnh béo phì đã phát triển đáng kể trong thế kỷ qua, với các phương pháp điều trị đa dạng, từ các can thiệp dược lý ban đầu đến các thủ thuật phẫu thuật xâm lấn. Mặc dù nhiều phương pháp trước đây chỉ cho thấy hiệu quả khiêm tốn, nhưng những hạn chế đáng kể của chúng, bao gồm tác dụng phụ nghiêm trọng, tỷ lệ tái phát cao và rủi ro trong quá trình thực hiện, đã hạn chế tính hữu ích lâu dài của chúng .

- **Các biện pháp can thiệp dược lý**

-**Amphetamine** và chất kích thích (những năm 1930–1970):

Amphetamine lần đầu tiên được bán trên thị trường vào những năm 1930 dưới tên Benzedrine trong một loại thuốc hít không cần kê đơn để điều trị nghẹt mũi, sự tắc nghẽn. Đến năm 1937, amphetamine đã có sẵn theo toa dưới dạng viên nén và được sử dụng trong điều trị chứng rối loạn giấc ngủ narcolepsy và ADHD. Chúng được kê đơn rộng rãi để giảm cân vào giữa thế kỷ 20 do tác dụng ức chế sự thèm ăn. Tuy nhiên, tiềm năng gây nghiện, rủi ro tim mạch (ví dụ: tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim) và việc lạm dụng đã dẫn đến quy định nghiêm ngặt theo Đạo luật Kiểm soát Chất gây nghiện của Hoa Kỳ năm 1971 [56].

-**Fenfluramine/phentermine** (những năm 1990): Liệu pháp kết hợp này tăng cường giải phóng serotonin (fenfluramine) và ức chế tái hấp thu norepinephrine (phentermine) để giảm cảm giác thèm ăn. Mặc dù hiệu quả (giảm cân trung bình 10–15%), fenfluramine đã bị rút khỏi thị trường vào năm 1997 sau khi các nghiên cứu liên kết nó với bệnh van tim và tăng huyết áp phổi [3].

- **Sibutramine** (1997–2010): Là một chất ức chế tái hấp thu serotonin–norepinephrine, sibutramine làm giảm cảm giác đói và tăng cảm giác no. Mặc dù giảm được 5–10% trọng lượng trong các thử nghiệm, thuốc này đã bị ngừng sử dụng vào năm 2010 sau khi thử nghiệm SCOUT cho thấy các biến cố tim mạch gia tăng (ví dụ: đột quỵ) ở những bệnh nhân có nguy cơ cao [4].

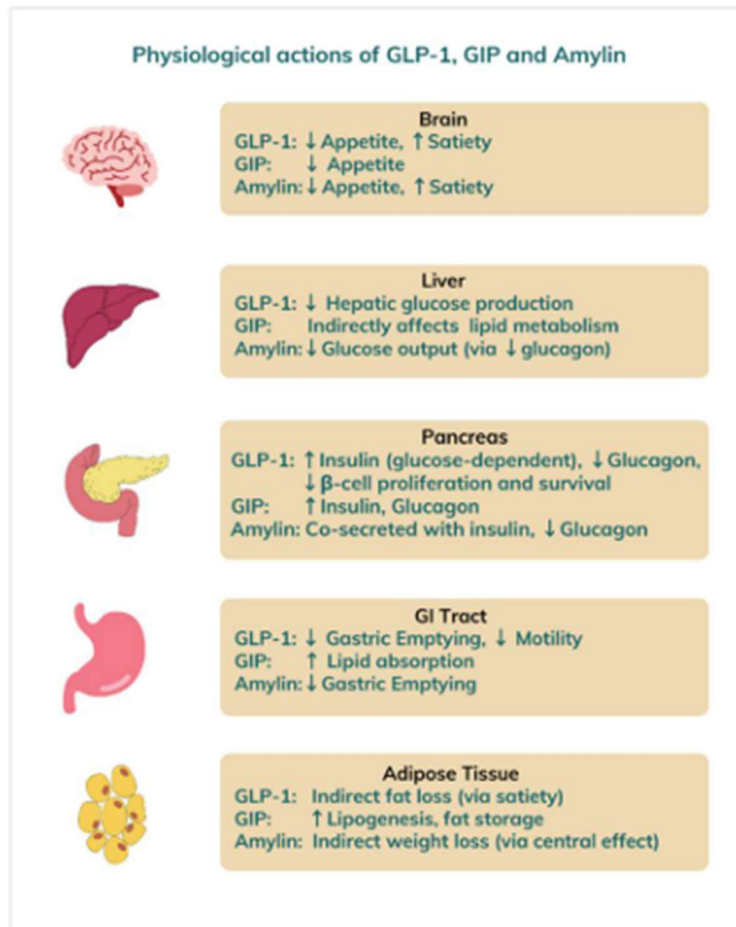
-**Orlistat** (1999–nay): Là một chất ức chế lipase tuyến tụy, orlistat ngăn chặn sự hấp thụ chất béo từ thức ăn, dẫn đến giảm khoảng 3–5% trọng lượng cơ thể. Thuốc này vẫn còn được bán trên thị trường, nhưng việc sử dụng nó đã bị hạn chế bởi các tác dụng phụ về đường tiêu hóa (ví dụ: tiêu chảy mỡ, són phân) và sự tuân thủ lâu dài kém [57].

• **Các can thiệp phẫu thuật Phẫu thuật nối tắt hồng tràng–hồi tràng** (những năm 1950–1970): Thủ thuật kém hấp thu này bao gồm việc bỏ qua phần lớn ruột non. Mặc dù hiệu quả (giảm khoảng 30% cân nặng), nhưng nó gây ra... các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm suy gan, sỏi thận và suy dinh dưỡng, dẫn đến việc nó bị bỏ rơi [58]. Phẫu thuật thu nhỏ dạ dày theo chiều dọc (những năm 1980): Phẫu thuật hạn chế này chia dạ dày thành nhiều phần, với ghim và đai. Giảm cân ban đầu (20–25%) thường bị đảo ngược do... sự đứt gãy đường khâu và giãn túi, với tỷ lệ phẫu thuật lại cao [59]. Phẫu thuật thắt dạ dày điều chỉnh được (những năm 1990–2010): Dạ dày hạn chế kích thước bằng Lap-Band® Tăng khả

năng giãn nở thông qua một dải băng bơm hơi. Mặc dù an toàn hơn so với phẫu thuật bắc cầu, phương pháp này lại dẫn đến... Chỉ giảm được 15-20% trọng lượng, kèm theo nhiều biến chứng thường gặp (trượt đai, mòn đai). và tỷ lệ thất bại dài hạn là 40% [60]. Phẫu thuật nối tắt dạ dày Roux-en-Y (RYGB, những năm 1960 đến nay): Kết hợp giữa hạn chế lượng thức ăn và giảm hấp thu, RYGB làm giảm kích thước dạ dày và chuyển hướng đường đi của ruột non. Nó vẫn còn... tiêu chuẩn vàng, với hiệu quả giảm cân bền vững 25-30% và thuyên giảm bệnh tiểu đường. ở 60–80% bệnh nhân. Tuy nhiên, các rủi ro bao gồm hội chứng trào ngược dạ dày, thiếu hụt vi chất dinh dưỡng. thiếu hụt và các biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng (ví dụ: rò rỉ chỗ nối) [5].

7. Các liệu pháp y tế mới nổi cho bệnh béo phì

Các liệu pháp y tế mới nổi dành cho bệnh béo phì đang phát triển nhanh chóng, mang lại hy vọng mới cho những người đang gặp khó khăn trong việc kiểm soát cân nặng (Bảng 1). Vượt ra ngoài các biện pháp can thiệp lối sống truyền thống và Các thuốc điều trị cũ hơn, những tiến bộ gần đây đã chứng minh hiệu quả giảm cân đáng kể trong lâm sàng. các thử nghiệm bằng cách nhắm mục tiêu vào việc điều chỉnh sự thèm ăn và độ nhạy insulin [6]. Hầu hết các loại thuốc mới này hoạt động thông qua peptide giống glucagon-1 (GLP-1), polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (GIP), và các thụ thể hormone glucagon hoặc amylin để phát huy tác dụng giảm cân của chúng (Hình 3)



Hình 3. Tác dụng sinh lý của các GLP-1, GIP và amylin trên các cơ quan khác nhau. Chú thích: GLP: peptid giống glucagon, GIP: polypeptid kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose

Thuốc (Tên thương hiệu)	Chỉ định sử dụng	Cơ chế tác dụng	Tác dụng phụ	Cường dùng thuốc
Semaglutide (Wegovy®)	Quản lý cân nặng mãn tính ở người lớn bị béo phì hoặc thừa cân với ít nhất một tình trạng liên quan đến cân nặng	Chất chủ vận thụ thể GLP-1	Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, táo bón, đau bụng	tiêm dưới da
Semaglutide (Rybelsus®)	Bệnh tiểu đường loại 2; sử dụng ngoài chỉ định để giảm cân	Chất chủ vận thụ thể GLP-1	Buồn nôn, tiêu chảy, giảm sự thèm ăn	Niêng
Tirzepatide (Mounjaro®, Zepbound®)	Zepbound: béo phì, hội chứng ngưng thở khi ngủ; Mounjaro: bệnh tiểu đường loại 2	Thụ thể kép GIP và GLP-1 chất chủ vận	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa, táo bón	tiêm dưới da
Ritatrutide	Đang được nghiên cứu về bệnh béo phì và bệnh tiểu đường loại 2	Chất chủ vận ba tác động: GIP, GLP-1 và thụ thể glucagon	Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy	tiêm dưới da
cagrilintide + Semaglutide (CagriSem®)	Đang được nghiên cứu về bệnh béo phì và bệnh tiểu đường loại 2	Sự kết hợp của cagrilintide (chất tương tự amylin) và Semaglutide (chất chủ vận GLP-1)	Buồn nôn, nôn mửa, giảm sự thèm ăn	tiêm dưới da
Orforglipron	Đang được nghiên cứu về bệnh béo phì và bệnh tiểu đường loại 2	GLP-1 dạng uống không phải peptide chất chủ vận thụ thể	Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy	Niêng
Setmelanotide (Imcivree®)	Quản lý cân nặng mãn tính ở người thừa cân mắc bệnh rối loạn béo phì (ví dụ: POMC sự thiếu hụt)	Chất chủ vận thụ thể MC4	Tăng sắc tố da, buồn nôn, phản ứng tại chỗ tiêm	tiêm dưới da
Tesofensine	Đang được nghiên cứu về bệnh béo phì	Tái hấp thu monoamine ba lần chất ức chế (dopamine, norepinephrine, serotonin)	Khô miệng, buồn nôn, táo bón, tăng nhịp tim tỷ lệ	Niêng
Binagrumab	Đang được nghiên cứu về bệnh béo phì và tạo cơ	Kháng thể đơn dòng của người nhân mạc tiêu vào Activin loại II thụ thể (ActRII); tăng khối lượng cơ bắp, giảm mỡ	Cơ thất cơ, tiêu chảy, mệt mỏi	Truyền tĩnh mạch

Chú thích: GLP: peptide giống glucagon, GIP: polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose, OSA: rối loạn giấc ngủ do tắc nghẽn đường thở khi ngủ, và POMC: proopiomelanocortin.

Bảng 1. So sánh các loại thuốc chống béo phì hiện tại

GLP-1 và GIP là hormone incretin được ruột tiết ra sau bữa ăn. Chúng kích thích giải phóng insulin để đáp ứng với lượng đường trong máu tăng lên, ức chế tiết glucagon và làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày để làm giảm các đỉnh sau bữa ăn. Incretin cũng thúc đẩy cảm giác no, giảm lượng thức ăn nạp vào và khiến chúng trở thành mục tiêu chính trong điều trị bệnh tiểu đường loại 2 và béo phì [61]. Glucagon, được tiết ra bởi các tế bào α của tuyến tụy, làm tăng lượng đường trong máu bằng cách kích thích sản xuất glucose ở gan khi lượng đường trong máu xuống quá thấp, nhờ đó giúp duy trì cân bằng năng lượng. Amylin, được giải phóng cùng với insulin từ tế bào β , cũng làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày, ức chế glucagon và tăng cảm giác no để hỗ trợ kiểm soát sự thèm ăn [62]. Các loại thuốc mới bắt chước các tác động của hormone này làm tăng cảm giác no, giảm lượng thức ăn nạp vào, ổn định đường huyết, tăng cường tiêu hao năng lượng và thúc đẩy giảm cân

7.1. Semaglutide

Đây là thuốc chủ vận thụ thể peptide giống glucagon-1 (GLP-1) tác dụng kéo dài, ban đầu được phê duyệt cho bệnh tiểu đường loại 2 dưới tên thương mại Ozempic® (dạng tiêm, 2017) và Rybelsus® (dạng uống, 2019). Vào tháng 6 năm 2021, FDA Hoa Kỳ đã phê duyệt một dạng thuốc tiêm liều cao hơn (2,4 mg mỗi tuần) với tên Wegovy® để quản lý cân nặng mãn tính ở người lớn bị béo phì hoặc thừa cân kèm theo ít nhất một bệnh lý liên quan đến cân nặng. Trong các thử nghiệm STEP, những người tham gia được tư vấn 4 tuần một lần, với mục tiêu giảm 500 kcal/ngày và tập thể dục cường độ trung bình ít nhất 150 phút/tuần.

- **Đường dùng thuốc:** Thuốc có thể được dùng bằng đường tiêm (dưới da) và hình thức uống như đã mô tả ở trên

- **Cơ chế tác dụng:** Semaglutide bắt chước tác dụng của GLP-1 nội sinh, một hormone incretin có nguồn gốc từ ruột. Nó tác động lên trung ương các thụ thể GLP-1 ở vùng dưới đồi để ức chế sự thèm ăn, tăng cảm giác no và giảm lượng thức ăn nạp vào. Ở ngoại vi, nó làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày và cải thiện sự tiết insulin theo cách phụ thuộc vào glucose, gián tiếp thúc đẩy giảm cân [6].

- **Rybelsus** là dạng uống của semaglutide, một chất tương tự GLP-1 đã được sửa đổi, trong đó peptide tự nhiên đã được thiết kế để đảm bảo cả tính ổn định enzym và khả năng liên kết với albumin: cụ thể là sự thay thế Aib (axit α -aminoisobutyric) ở vị trí 8 để chống lại sự phân hủy DPP-4 và một chuỗi axit béo C18 gắn liền tại lysine 26 (thông qua một chất liên kết) để thúc đẩy sự liên kết albumin thuận nghịch và kéo dài thời gian bán thải [63]. Quan trọng hơn, nó được phối hợp với chất tăng cường hấp thu phân tử nhỏ SNAC (natri N-[8- (2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate), chất này tạm thời làm tăng độ pH dạ dày cục bộ và tạo điều kiện thuận lợi cho sự hấp thu semaglutide qua biểu mô dạ dày [64]. Sau khi được hấp thu, nó bắt chước tác dụng tương tự của GLP-1 nội sinh. Để hấp thu tối ưu, Rybelsus nên được uống vào buổi sáng sớm khi bụng đói, với không quá 4 ounce nước. Ít nhất 30 phút nên được chờ trước khi ăn, uống bất cứ thứ gì khác hoặc dùng các loại thuốc khác.

- **Hiệu quả:** Trong các thử nghiệm về tác dụng điều trị của semaglutide ở người (STEP) bị béo phì, semaglutide 2,4 mg mỗi tuần đã tạo ra mức giảm cân trung bình được điều chỉnh theo giả dược là 14,9% trong 68 tuần ở STEP 1 và lên đến 16,0% ở STEP 4 khi tiếp tục sử dụng [6,8].

Những kết quả này vượt trội đáng kể so với các liệu pháp cũ hơn như orlistat hoặc phentermine / topiramate [65].

- **Tác dụng phụ:** Các tác dụng phụ thường gặp nhất là về đường tiêu hóa, chẳng hạn như buồn nôn (lên đến 44%), nôn mửa, tiêu chảy và táo bón. Những tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và xảy ra chủ yếu trong quá trình tăng liều [65]. Các tác dụng phụ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng có thể bao gồm viêm tụy cấp tính, bệnh túi mật và suy thận. FDA đã đưa ra cảnh báo đối với các khối u tế bào C tuyến giáp dựa trên các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm, chống chỉ định sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân có tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc ung thư

7.2. Tirzepatide

Đây là một loại thuốc đầu tiên thuộc nhóm polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (GIP) và chất chủ vận thụ thể GLP-1. Thuốc này lần đầu tiên được phê duyệt cho bệnh tiểu đường loại 2 (Mounjaro®) vào năm 2022 và sau đó là cho bệnh béo phì (Zepbound®) vào năm 2023 cho người lớn có BMI ≥ 30 kg/m² hoặc ≥ 27 kèm theo bệnh lý đi kèm. Gần đây nhất, Zepbound® đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt vào tháng 12 năm 2024, là loại thuốc kê đơn đầu tiên và duy nhất được chỉ định cho chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn từ mức độ trung bình đến nặng (OSA) ở người lớn bị béo phì [66].

- **Đường dùng thuốc:** Tirzepatide được dùng dưới da mỗi tuần một lần. tiêm.

- **Cơ chế tác dụng:** Tirzepatide là một peptide gồm 39 axit amin được thiết kế như một chất chủ vận kép của thụ thể polypeptide kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (GIP) và thụ thể peptide giống glucagon-1 (GLP-1), kết hợp cả hai hoạt động incretin trong một phân tử duy nhất để đạt được thời gian bán thải trong huyết tương kéo dài [67]. Bằng cách đồng kích hoạt các thụ thể GIP và GLP-1 trên tế bào β tuyến tụy, nó khuếch đại tín hiệu AMP vòng và tăng cường tiết insulin phụ thuộc glucose đồng thời ức chế giải phóng glucagon từ tế bào α , dẫn đến kiểm soát đường huyết tốt hơn [68]. Việc kích hoạt thành phần GLP-1 của nó cũng làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày, làm giảm sự dao động glucose sau bữa ăn và góp phần tạo ra hồ sơ glucose tổng thể ổn định hơn [69]. Ngoài những tác dụng ngoại vi này, sự tham gia của thụ thể kép của nó trong các trung tâm ăn uống vùng dưới đồi làm giảm cảm giác thèm ăn

và lượng calo tiêu thụ, dẫn đến giảm cân đáng kể vượt trội so với các tác dụng được thấy với các chất chủ vận GLP-1 chọn lọc [67]. Machine Translated by

- **Hiệu quả:** Trong thử nghiệm SURMOUNT-1, tirzepatide 15 mg mỗi tuần đã đạt được mức giảm cân trung bình 20,9% trong 72 tuần, với 50–57% người tham gia giảm $\geq 20\%$ trọng lượng cơ thể [7]. Thử nghiệm cũng bao gồm các buổi tư vấn lối sống thường xuyên để củng cố mức thâm hụt ~ 500 kcal/ngày và ≥ 150 phút/tuần tập thể dục trong suốt thử nghiệm. Điều này vượt trội hơn tất cả các liệu pháp được lý đã được phê duyệt trước đây, bao gồm cả semaglutide.
- **Tác dụng phụ:** Tương tự như các chất chủ vận GLP-1, thuốc này thường gây ra các tác dụng phụ về đường tiêu hóa, bao gồm buồn nôn (31%), tiêu chảy (22%) và táo bón. Phản ứng tại chỗ tiêm và mệt mỏi cũng xảy ra. Cũng như semaglutide, các biến cố hiếm gặp bao gồm viêm tụy và bệnh túi mật. FDA đã đưa ra cảnh báo về tác dụng phụ của thuốc đối với ung thư tuyến giáp thể tủy.

7.3. Retatrutide

Sản phẩm này hiện đang trong giai đoạn phát triển. Nó là chất chủ vận ba tác động lên thụ thể GLP-1, GIP và glucagon. Chất chủ vận ba thụ thể này đã cho thấy hiệu quả giảm cân vượt trội trong các thử nghiệm ban đầu và đang trong giai đoạn phát triển lâm sàng giai đoạn 3 tính đến năm 2025.

- **Đường dùng:** Thuốc được dùng dưới dạng tiêm dưới da hàng tuần.
- **Cơ chế tác dụng:** Retatrutide kết hợp ức chế sự thèm ăn (GLP-1, GIP) với tăng cường tiêu hao năng lượng thông qua kích thích thụ thể glucagon. Cơ chế đa diện này nhằm mục tiêu cả lượng calo nạp vào và quá trình chuyển hóa năng lượng, đồng thời tăng cường tiết insulin, tối ưu hóa cân bằng glucose và điều chỉnh sự thèm ăn một cách hiệu quả [70].
- **Hiệu quả:** Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 đến giai đoạn 3 nhấn mạnh hiệu quả điều trị đáng kể của retatrutide, với sự giảm cân rõ rệt (lên đến 24,2% trong 48 tuần) và cải thiện kiểm soát đường huyết, cho thấy tiềm năng của nó như một phương pháp điều trị béo phì và đái tháo đường loại 2. Ngoài tác dụng đối với cân nặng và điều hòa đường huyết, retatrutide còn cho thấy những lợi ích tiềm tàng trong việc giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch và quản lý bệnh gan nhiễm mỡ không

do rượu, cho thấy vai trò rộng hơn trong việc quản lý các rối loạn chuyển hóa [71].

- **Tác dụng phụ:** Tương tự như các thuốc dựa trên incretin khác, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy là những tác dụng phụ thường gặp. Hoạt động của glucagon có thể gây tăng nhịp tim và men gan tạm thời.

7.4. Cagrilintide

Đây là một chất tương tự amylin tác dụng kéo dài hiện đang được nghiên cứu kết hợp với semaglutide (dưới dạng CagriSema®) để tăng cường khả năng ức chế sự thèm ăn. Trong thử nghiệm giai đoạn 2, những người tham gia ở tất cả các nhóm đều tuân theo chế độ ăn giảm calo vừa phải (-500 kcal/ngày) và tập thể dục vừa phải 150 phút/tuần, đảm bảo duy trì lối sống lành mạnh song song với liệu pháp được lý.

- **Đường dùng:** Thuốc được dùng dưới dạng tiêm dưới da hàng tuần. •

Cơ chế tác dụng: Cagrilintide tác động lên các thụ thể amylin và calcitonin trong vùng postrema và nhân bó đơn độc, làm giảm lượng thức ăn nạp vào thông qua cả cơ chế cân bằng nội môi và khoái cảm. Nó làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày, ức chế tiết glucagon sau bữa ăn và giảm cảm giác thèm ăn thông qua các con đường trung tâm vùng dưới đồi [63]. Thời gian bán thải kéo dài của nó cho phép dùng thuốc thuận tiện mỗi tuần một lần và hồ sơ dược động học ổn định. Khi được dùng đồng thời với chất chủ vận thụ thể GLP-1 semaglutide (CagriSema®), chúng hoạt động hiệp đồng để tạo ra hiệu quả giảm cân và kiểm soát đường huyết tốt hơn so với việc sử dụng riêng lẻ từng chất, mà không làm tăng đáng kể tỷ lệ hoặc mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ về đường tiêu hóa [72,73]. Kết hợp với sự kích hoạt thụ thể GLP-1 từ semaglutide, phương pháp kép này tăng cường tác dụng chán ăn.

Hiệu quả: Trong một nghiên cứu giai đoạn 2, sự kết hợp này đã đạt được mức giảm cân trung bình là 15,6% sau 32 tuần, so với 5,1% khi chỉ dùng semaglutide [72]. • **Tác dụng phụ:** Các tác dụng phụ phổ biến nhất của cagrilintide là các vấn đề về đường tiêu hóa - buồn nôn, nôn mửa và táo bón từ nhẹ đến trung bình - thường là tạm thời và có thể được kiểm soát bằng cách tăng liều dần dần và bổ sung đủ nước [74].

7.5. Orforglipron

Đây là một chất chủ vận thụ thể GLP-1 không phải peptide đầu tiên được dùng đường uống đang được phát triển để điều trị béo phì và tiểu đường

loại 2. Không giống như các chất chủ vận thụ thể GLP-1 dựa trên peptide như semaglutide hoặc liraglutide, orforglipron không cần tiêm, bảo quản chuỗi lạnh hoặc phối hợp với các chất tăng cường hấp thu như natri N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate (SNAC), khiến nó trở thành một lựa chọn tiềm năng dễ tiếp cận và thuận tiện hơn cho bệnh nhân [75].

- **Đường dùng:** Thuốc được dùng một lần mỗi ngày dưới dạng viên uống.
- **Cơ chế tác dụng:** Thuốc liên kết và kích hoạt thụ thể GLP-1 để kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose, ức chế giải phóng glucagon, làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày và ức chế sự thèm ăn - các cơ chế góp phần cải thiện kiểm soát đường huyết và giảm cân đáng kể [76]. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh rằng orforglipron có sinh khả dụng đường uống cao và được động học thuận lợi, hỗ trợ liều dùng một lần mỗi ngày [77].

- **Hiệu quả:** Trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2, orforglipron đã dẫn đến giảm cân trung bình lên đến 12,6% trong 36 tuần ở những người béo phì, một kết quả tương đương với các chất tương tự GLP-1 dạng tiêm [76].

- **Tác dụng phụ:** Các tác dụng phụ thường gặp bao gồm buồn nôn, nôn và tiêu chảy, phụ thuộc vào liều lượng và có xu hướng giảm dần theo thời gian. Điều quan trọng là không có trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng nào được báo cáo, hỗ trợ hồ sơ an toàn thuận lợi của nó khi được sử dụng mà không kèm theo insulin hoặc sulfonylurea [77].

7.6. Setmelanotide

Setmelanotide (Imcivree®) đã được phê duyệt vào năm 2020 để điều trị béo phì do thiếu proopiomelanocortin (POMC), thụ thể leptin (LEPR) hoặc PCSK1, và sau đó là hội chứng Bardet–Biedl [78].

- **Đường dùng:** Thuốc được tiêm dưới da hàng tuần.
- **Cơ chế tác dụng:** Thuốc là chất chủ vận thụ thể melanocortin-4 (MC4R) giúp phục hồi tín hiệu bị gián đoạn trong các rối loạn béo phì do di truyền. Khác với các liệu pháp GLP-1, setmelanotide tác động trực tiếp lên các con đường điều hòa cảm giác no ở vùng dưới đồi.

- **Hiệu quả:** Trong các thử nghiệm, 80% bệnh nhân thiếu POMC và 45% bệnh nhân thiếu LEPR đạt được mức giảm cân $\geq 10\%$ trong vòng một năm. Điểm số về cảm giác đói cũng được cải thiện đáng kể.

- **Tác dụng phụ:** Phản ứng tại chỗ tiêm, tăng sắc tố và buồn nôn là phổ biến. Tình trạng sạm da xảy ra ở khoảng 60% người tham gia thử nghiệm. Không có mối lo ngại nghiêm trọng nào về an toàn lâu dài được ghi nhận [78].

7.7. Tesofensine

Tesofensine là một chất ức chế tái hấp thu monoamine ba lần mới được phát triển ban đầu cho các bệnh thoái hóa thần kinh nhưng được tái sử dụng cho bệnh béo phì sau khi quan sát thấy sự giảm cân đáng kể trong các nghiên cứu ban đầu [79]. Hiện tại, nó đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III để quản lý cân nặng mãn tính.

- **Đường dùng:** Thuốc được dùng dưới dạng viên nang uống một lần mỗi ngày.

- **Cơ chế tác dụng:** Tesofensine ức chế sự tái hấp thu dopamine, norepinephrine và serotonin ở trung tâm điều hòa sự thèm ăn của não, do đó ức chế cơn đói và tăng cảm giác no [79]. Machine Translated by Google Thuốc 2025, 12, 19 13 trên 22

- **Hiệu quả:** Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn IIb “TIPO-1” quan trọng, bệnh nhân béo phì được điều trị bằng 1,0 mg tesofensine mỗi ngày trong 24 tuần đã giảm cân trung bình 12,8 kg (khoảng 11% trọng lượng cơ thể), so với mức giảm 2,2 kg ở nhóm dùng giả dược.

- **Tác dụng phụ:** Các tác dụng phụ thường gặp nhất bao gồm khô miệng, buồn nôn, mất ngủ, đau đầu, tiêu chảy và táo bón. Tăng nhịp tim (lên đến 8 nhịp/phút) và huyết áp (1–3 mmHg) phụ thuộc vào liều dùng đã được ghi nhận, với tỷ lệ ngừng điều trị chung là 13% so với 6% ở nhóm dùng giả dược.

7.8. Bimagrumab

Bimagrumab là một kháng thể đơn dòng của người nhắm mục tiêu vào thụ thể activin loại II, ban đầu được nghiên cứu cho các hội chứng teo cơ, nhưng hiện đang được khám phá cho bệnh béo phì và sức khỏe chuyển hóa. Nó đã hoàn thành các nghiên cứu giai đoạn IIa và hiện đang trong giai đoạn phát triển IIb trong các thử nghiệm kết hợp [80]. Trong thử nghiệm bimagrumab, những người tham gia được hướng dẫn chế độ ăn uống và tập thể dục tiêu chuẩn, nhắm mục tiêu giảm 500 kcal/ ngày và 150 phút/tuần hoạt động cường độ vừa phải trong suốt 48 tuần nghiên

cứu, đảm bảo tác dụng bảo tồn cơ của chất ức chế myostatin được đánh giá trong bối cảnh lối sống nhất quán.

- **Đường dùng:** Thuốc được dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch hàng tháng.
- **Cơ chế tác dụng:** Bimagrumab là một kháng thể đơn dòng hoàn toàn của người, phát huy tác dụng đồng hóa trên cơ xương bằng cách ngăn chặn kép các thụ thể activin loại II, do đó trung hòa nhiều chất điều hòa tiêu cực của sự phát triển cơ bắp [81,82]. Thuốc hoạt động thông qua một số con đường như sau: Liên kết ái lực cao với ActRIIA và ActRIIB: Bimagrumab liên kết với cả thụ thể activin loại IIA (ActRIIA) và loại IIB (ActRIIB) với ái lực cao, ngăn chặn các phối tử nội sinh—chủ yếu là myostatin (GDF-8), activin A, activin B và yếu tố tăng trưởng biệt hóa 11 (GDF-11)—tham gia vào phức hợp thụ thể. Ức chế tín hiệu Smad2/3: Các thụ thể ActRII được hoạt hóa bởi phối tử thường tuyển chọn và phosphoryl hóa các yếu tố phiên mã Smad2/3, sau đó chúng di chuyển vào nhân để điều hòa tăng cường các gen liên quan đến teo cơ (ví dụ: atrogen-1, MuRF-1) và ức chế các con đường tổng hợp protein. Sự phong tỏa thụ thể của Bimagrumab loại bỏ quá trình phosphoryl hóa Smad2/3, làm thay đổi cân bằng theo hướng tích lũy protein cơ. Thúc đẩy sự biệt hóa và phì đại tế bào cơ: Bằng cách trung hòa đồng thời nhiều phối tử thuộc họ TGF- β , bimagrumab không chỉ chống lại tín hiệu phản đồng hóa của myostatin mà còn ngăn chặn sự ức chế biệt hóa cơ do activin gây ra. Kết quả là sự hợp nhất tế bào cơ được tăng cường, diện tích mặt cắt ngang của sợi cơ tăng lên và phản ứng phì đại lớn hơn gấp đôi so với chỉ ức chế myostatin đơn thuần. Điều hòa nội tiết thuận nghịch: Tín hiệu Activin ở tuyến yên trước điều chỉnh sự tiết hormone kích thích nang trứng (FSH). Ở người lớn khỏe mạnh, bimagrumab tạm thời ức chế FSH và làm thay đổi nhẹ phản ứng hormone tạo hoàng thể (LH) mà không ảnh hưởng đến nồng độ hormone steroid sinh dục; những tác dụng này hoàn toàn đảo ngược sau khi thuốc được đào thải khỏi cơ thể. Hiệu quả lâm sàng tổng thể: Thông qua các tác động kết hợp này—ức chế toàn diện các phối tử tại ActRIIA/B, ức chế tín hiệu Smad dị hóa và tăng cường các con đường sinh cơ đồng hóa—bimagrumab liên tục làm tăng khối lượng cơ nạc, sức mạnh và kết quả chức năng ở những người bị teo cơ và suy giảm khối lượng cơ. Bằng cách chặn các thụ thể activin IIA và IIB, bimagrumab ức chế myostatin và các phối tử liên quan, thúc đẩy sự phì đại cơ xương và tăng cường sự mất mô mỡ thông qua việc tăng tiêu hao năng lượng.

Machine Translated by Google Thuốc 2025, 12, 19 1

Hiệu quả: Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn II kéo dài 48 tuần ở người lớn mắc bệnh tiểu đường loại 2 và béo phì, bimagrumab tiêm tĩnh mạch (10 mg/kg mỗi 4 tuần) đã dẫn đến giảm 20,5% khối lượng mỡ và tăng 3,6% khối lượng cơ nạc so với giả dược, với mức giảm cân tổng thể là 6,5% so với 0,8% ở nhóm dùng giả dược.

• **Tác dụng phụ:** Bimagrumab nhìn chung được dung nạp tốt; các tác dụng phụ được báo cáo bao gồm các triệu chứng rối loạn tiêu hóa thoáng qua, chuột rút cơ và tăng nhẹ men gan. Không có dấu hiệu tim mạch nghiêm trọng nào được ghi nhận.

8. **Những hạn chế của phương pháp điều trị béo phì bằng thuốc mới**

Béo phì là một bệnh mãn tính, tái phát nhiều lần và chỉ điều trị bằng thuốc không thể “chữa khỏi” hoàn toàn. Semaglutide và các liệu pháp dựa trên incretin khác tạo ra hiệu quả giảm cân chưa từng có (15–25%).

Bimagrumab đạt được hiệu quả giảm cân ít hơn nhưng có thể làm tăng khối lượng cơ nạc cùng với việc giảm mô mỡ. Cần lưu ý rằng tư vấn về chế độ ăn uống và tập thể dục là một phần không thể thiếu trong nhiều thử nghiệm thuốc mới này. Bằng cách kết hợp các loại thuốc mới này với các chương trình ăn kiêng và tập thể dục hiệu quả, các thử nghiệm này có thể lập tác dụng được lý đồng thời mô phỏng phương pháp tiếp cận đa phương thức toàn diện cần thiết để giảm cân tối đa và bền vững. Trong thực tế, để đạt được kết quả tương tự sẽ cần duy trì mức độ hỗ trợ lối sống tương tự cùng với liệu pháp dùng thuốc lâu dài. Do đó, việc ngừng thuốc có thể dẫn đến tăng cân đáng kể khi không còn tuân thủ chế độ ăn uống lành mạnh và thói quen tập thể dục đầy đủ. Người dùng

Semaglutide có thể tăng lại hai phần ba số cân đã giảm trong vòng một năm sau khi ngừng điều trị [6]. Hiệu ứng phục hồi tương tự cũng được báo cáo đối với các thuốc khác, chẳng hạn như tirzepatide [7]. Các cơ chế điều hòa ngược sinh học, chẳng hạn như giảm leptin, tăng ghrelin và làm chậm quá trình trao đổi chất thích ứng, gây ra tình trạng đói tăng lên và tiết kiệm năng lượng sau khi giảm cân [83]. Quán tính hành vi cũng đóng một vai trò: nếu không có những thay đổi lối sống bền vững, việc ức chế sự thèm ăn sẽ giảm dần và các kiểu ăn uống cũ sẽ quay trở lại [84]. Quản lý béo phì hiệu quả và lâu dài đòi hỏi phải tập trung vào các chiến lược lối sống cơ bản, bao gồm hạn chế calo nhất quán thông qua thực phẩm nguyên chất, tránh các sản phẩm siêu chế biến, hoạt động thể chất thường xuyên và hỗ trợ hành vi, để duy trì cân bằng năng lượng âm và ngăn ngừa tăng cân trở lại [85,86].

9. Những phương pháp điều trị mới đang nổi lên

Bên cạnh các loại thuốc dựa trên hormone và các biện pháp can thiệp lối sống, một số chiến lược tiên tiến đang nổi lên nhằm mục tiêu vào các yếu tố phân tử và vi sinh vật gây ra bệnh béo phì. Những phương pháp nghiên cứu này hứa hẹn mang lại phương pháp điều trị bền vững và cá nhân hóa hơn. **9.1. Điều hòa biểu sinh**

Béo phì có liên quan đến các dấu hiệu biểu sinh bất thường, chẳng hạn như thay đổi quá trình methyl hóa DNA và thay đổi quá trình acetyl hóa histone, làm duy trì các tế bào mỡ rối loạn chức năng và mất cân bằng năng lượng. Các liệu pháp thử nghiệm nhằm mục đích thiết lập lại các dấu hiệu này:

- **Các chất ức chế methyltransferase DNA**, chẳng hạn như 5-azacytidine liều thấp, đã cải thiện quá trình oxy hóa lipid và độ nhạy insulin trong các mô hình động vật bằng cách khử methyl hóa các chất xúc tiến của các gen liên quan đến quá trình trao đổi chất [87].
- **Các chất điều hòa histone deacetylase**, bao gồm các chất ức chế HDAC3 chọn lọc, làm tăng biểu hiện của các gen liên quan đến sự phát triển của ty thể và kích hoạt mô mỡ nâu, dẫn đến mức sử dụng năng lượng nghỉ ngơi cao hơn [88].
- **Các sản phẩm tự nhiên như resveratrol, curcumin và axit béo omega 3** đang được nghiên cứu về khả năng tạo ra những thay đổi chromatin có lợi trong gan và mô mỡ, với dữ liệu ban đầu cho thấy những cải thiện khiêm tốn về thành phần cơ thể [89].

9.2. Cây ghép vi khuẩn đường ruột

Hệ vi khuẩn đường ruột ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất, sự thèm ăn và hấp thụ năng lượng. Cây ghép phân từ người hiến tặng gây nhằm mục đích điều chỉnh sự mất cân bằng vi khuẩn ở những người béo phì:

- Cây ghép một liều duy nhất đã tạm thời cải thiện độ nhạy insulin và giảm mỡ gan, mặc dù việc giảm cân bền vững rất nhỏ nếu không thực hiện các thủ thuật lặp lại [90].
- Kết hợp cây ghép với lượng chất xơ lên men thấp giúp tăng cường sự phát triển của vi khuẩn từ người hiến tặng, hỗ trợ sản xuất axit béo có lợi và mang lại sự giảm mỡ bụng lớn hơn trong vòng sáu tháng [91].
- Các nghiên cứu trong tương lai sẽ sử dụng hỗn hợp vi khuẩn được xác định thay vì toàn bộ phân để tạo ra các mẫu chuẩn. Các liệu pháp được tiêu chuẩn hóa, an toàn và có khả năng mở rộng, nhắm vào các con đường chuyển hóa cụ thể.

9.3. Liệu pháp dựa trên RNA không mã hóa

- Các chất ức chế MicroRNA (antagomir) nhắm mục tiêu miR-103 và miR-107 cải thiện độ nhạy insulin và giảm lượng mỡ ở chuột béo phì do chế độ ăn uống gây ra bằng cách tăng cường tín hiệu insulin ở gan và ngoại vi [92].
- Ngược lại, các chất bắt chước miR-196a thúc đẩy quá trình chuyển hóa mô mỡ trắng thành mô mỡ nâu—điều chỉnh tăng protein tách cặp 1 và các gen sinh nhiệt khác—nhờ đó làm tăng mức tiêu hao năng lượng và mang lại khả năng chống lại bệnh béo phì do chế độ ăn uống gây ra [93].

- Điều chỉnh RNA không mã hóa dài—ví dụ, làm im lặng lncRNA lncOb đặc hiệu cho tế bào mỡ thông qua hạt nano lipid—khôi phục biểu hiện leptin, giảm khối lượng mỡ và cải thiện khả năng dung nạp glucose ở các mô hình chuột béo phì [94]. Những phương pháp tiên tiến này, chẳng hạn như chỉnh sửa các dấu ấn biểu sinh, kỹ thuật hệ vi sinh vật đường ruột và sử dụng liệu pháp dựa trên RNA, có thể hoạt động song song hoặc thậm chí vượt trội hơn các phương pháp điều trị hiện tại và đưa chúng ta đến gần hơn với việc chăm sóc béo phì cá nhân hóa.

10. Chiến lược dài hạn để giảm cân bền vững

- Hạn chế calo và chất lượng chế độ ăn uống Giảm cân lâu dài đòi hỏi sự thiếu hụt calo bền vững, nhưng chất lượng calo cũng quan trọng không kém đối với sự tuân thủ, cảm giác no và sức khỏe trao đổi chất [95]. Phân tích tổng hợp mạng lưới cho thấy rằng việc hạn chế liên tục, nhịn ăn cách ngày và ăn uống hạn chế thời gian đều mang lại hiệu quả giảm cân và duy trì cân nặng tương đương [96]. Chế độ ăn giàu protein hơn (≥ 25 phần trăm năng lượng) giúp tăng cảm giác no, duy trì khối lượng cơ nạc và tăng cường tiêu hao năng lượng khi nghỉ ngơi so với mức protein tiêu chuẩn [97]. Chất xơ từ ngũ cốc nguyên hạt, các loại đậu, trái cây và rau quả còn làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày và điều chỉnh hormone đường ruột để hỗ trợ kiểm soát lượng đường trong máu và cảm giác no [98]. Việc tiêu thụ thực phẩm siêu chế biến có liên quan đến việc tăng cân và béo phì nhiều hơn, bất kể các chất dinh dưỡng đa lượng [85]. Việc thay thế chúng bằng các mặt hàng được chế biến tối thiểu, chẳng hạn như rau quả tươi, protein nạc và các loại hạt, sẽ cải thiện chất lượng chế độ ăn uống và hỗ trợ quản lý lâu dài [99]. Chế độ ăn Địa Trung Hải, giàu dầu ô liu, rau, đậu, các loại hạt và cá, thúc đẩy duy trì cân nặng và sức khỏe tim mạch ngay cả khi không có giới hạn calo nghiêm ngặt [100]. Các thói quen ăn uống có ý thức, chẳng hạn như chú ý đến khẩu

phần ăn, tránh bị phân tâm và không ăn khuya, sẽ giúp điều chỉnh năng lượng hiệu quả hơn.

- **Hoạt động thể chất** Hoạt động thể chất thường xuyên rất quan trọng cho việc giảm cân ban đầu và thậm chí còn quan trọng hơn để ngăn ngừa tăng cân trở lại. Hướng dẫn về hoạt động thể chất của Hoa Kỳ khuyến nghị 200 đến 300 phút mỗi tuần hoạt động aerobic cường độ vừa phải hoặc 75 đến 150 phút mỗi tuần hoạt động aerobic cường độ mạnh, cộng với các bài tập tăng cường cơ bắp ít nhất hai ngày mỗi tuần [101]. Tập thể dục nhịp điệu làm tăng tổng lượng tiêu hao năng lượng, tăng quá trình oxy hóa chất béo và hỗ trợ sức khỏe tim mạch. Tập luyện sức mạnh giúp duy trì khối lượng cơ nạc và làm chậm sự giảm tỷ lệ trao đổi chất khi nghỉ ngơi thường xảy ra sau khi giảm cân [102]. Sinh nhiệt do hoạt động không tập thể dục (NEAT), đề cập đến năng lượng tiêu hao trong các hoạt động hàng ngày như đi bộ, bồn chồn và các công việc nhà, có thể tạo ra sự khác biệt về mức tiêu hao năng lượng lên tới 2000 kilocalories mỗi ngày. Các yếu tố như nghề nghiệp, hoạt động giải trí, di truyền và thậm chí cả lượng thức ăn nạp vào có thể ảnh hưởng đến mức NEAT, khiến nó trở thành một yếu tố quan trọng trong việc duy trì sự ổn định cân nặng lâu dài [103]. Việc kết hợp các bài tập aerobic và kháng lực mang lại kết quả tốt nhất cho thành phần cơ thể và sự ổn định cân nặng. Các phân tích tổng hợp cho thấy phương pháp kết hợp này làm giảm sự tăng cân trở lại từ hai đến ba kg trong vòng mười hai tháng so với chỉ hoạt động aerobic [104]. Việc xen kẽ các khoảng thời gian ngồi lâu với các đợt hoạt động ngắn mỗi giờ cũng cải thiện tính linh hoạt trao đổi chất [105].

- **Các biện pháp can thiệp về hành vi và hỗ trợ** Các chiến lược hành vi tạo nền tảng cho những thay đổi lâu dài trong chế độ ăn uống và hoạt động thể chất. Việc tự theo dõi thông qua việc cân hàng ngày và ghi nhật ký về thức ăn và tập thể dục dự đoán được sự thành công lâu dài. Những cá nhân tham gia tự theo dõi thường xuyên có xu hướng giảm và duy trì cân nặng nhiều hơn tới ba kg so với những người không làm như vậy [106]. Hỗ trợ liên tục thông qua các buổi tư vấn qua điện thoại hàng tháng hoặc hai tháng một lần hoặc huấn luyện trực tiếp giúp giảm tình trạng tăng cân trở lại khoảng 2,5 kg trong một năm so với việc theo dõi tối thiểu [86]. Phỏng vấn tạo động lực sử dụng giao tiếp lấy bệnh nhân làm trung tâm để tăng cường động lực nội tại và sự tuân thủ, đồng thời mang lại hiệu quả giảm cân bền vững hơn so với giáo dục tiêu chuẩn [107].

- **Quản lý giấc ngủ và căng thẳng** Thiếu ngủ mãn tính, được định nghĩa là ngủ ít hơn bảy giờ mỗi đêm, làm rối loạn điều hòa sự thèm ăn bằng cách

tăng ghrelin và giảm leptin, dẫn đến lượng calo tiêu thụ cao hơn và tăng cân [108]. Các phân tích tổng hợp cho thấy việc cải thiện thời lượng và chất lượng giấc ngủ làm giảm nguy cơ béo phì và hỗ trợ duy trì cân nặng lâu dài [109]. Căng thẳng tâm lý xã hội thúc đẩy việc ăn uống theo cảm xúc, đặc biệt là các loại thực phẩm giàu calo, ngon miệng, và góp phần tích tụ mỡ bụng thông qua mức cortisol tăng cao [110]. Các kỹ thuật quản lý căng thẳng, bao gồm giảm căng thẳng dựa trên chánh niệm và liệu pháp nhận thức hành vi, đã được chứng minh là làm giảm việc ăn uống theo cảm xúc và giảm tăng cân trở lại lên đến 1,5 kg trong một năm [111].

11. Hướng đi tương lai trong nghiên cứu điều trị béo phì

Với sự mở rộng nhanh chóng của liệu pháp được lý chống béo phì vượt ra ngoài các chất chủ vận thụ thể GLP-1, các hướng đi trong tương lai đang hướng tới việc khai thác các peptide đa chủ vận, các con đường hormone mới và các phương pháp y học chính xác. Các chất chủ vận kép GIP/GLP-1 như tirzepatide đã chứng minh mức giảm cân trung bình chưa từng có là >20% trong thử nghiệm SURMOUNT-1, xác nhận tính đồng chủ vận là một chiến lược vượt trội [6]. Dựa trên điều này, các chất chủ vận ba thụ thể — nhắm mục tiêu vào các thụ thể GLP-1, GIP và glucagon—đang trong giai đoạn phát triển giai đoạn 2 và hứa hẹn mang lại những lợi ích hiệp đồng hơn nữa bằng cách kết hợp ức chế sự thèm ăn, tăng cường tiêu hao năng lượng và tăng cường chuyển hóa lipid [112]. Các nỗ lực song song với các chất tương tự amylin tác dụng kéo dài, điển hình là cagrilintide, đang khám phá các phác đồ kết hợp để điều chỉnh cả các mạch ăn uống cân bằng nội môi và khoái cảm mạnh mẽ hơn so với các tác nhân đơn lẻ [74]. Ngoài các hormone peptide, các chất chủ vận thụ thể melanocortin-4 phân tử nhỏ mới nổi hướng đến việc tinh chỉnh các con đường điều chỉnh cảm giác no trung ương thông qua đường uống, trong khi các liệu pháp nhắm mục tiêu vào hệ vi sinh vật và công nghệ chỉnh sửa gen hứa hẹn tiềm năng lâu dài cho việc thiết lập lại quá trình trao đổi chất cá nhân hóa. Nhìn chung, những cải tiến này báo hiệu sự chuyển dịch sang các phác đồ điều trị kết hợp cá nhân hóa. Machine Translated by Google Thuốc 2025, 12, 19 Tài liệu tham khảo 17 trên 22 Không chỉ giúp giảm cân hiệu quả hơn, mà còn giải quyết sự khác biệt về phản ứng của bệnh nhân, hồ sơ bệnh lý đi kèm và khả năng dung nạp thuốc.

12. Kết luận

Béo phì là một bệnh mãn tính và tái phát, trong đó những tiến bộ dược lý gần đây, bao gồm semaglutide, tirzepatide và các liệu pháp chất chủ vận ba mới nổi, đã tạo ra hiệu quả giảm cân đáng kể trong ngắn hạn. Tuy nhiên, việc ngừng sử dụng các loại thuốc này thường dẫn đến tăng cân trở lại đáng kể do các yếu tố sinh học dai dẳng như sự thích nghi hormone, giảm tỷ lệ trao đổi chất và sự trở lại của thói quen ăn uống và hoạt động trước đó. Mặc dù liệu pháp dược lý có thể khởi đầu quá trình giảm cân có ý nghĩa, nhưng nó không giải quyết triệt để sự rối loạn cân bằng năng lượng tiềm ẩn. Để duy trì giảm cân sau khi dùng thuốc, bệnh nhân cần dựa vào các chiến lược lối sống nhất quán. Điều này bao gồm chế độ ăn tập trung vào thực phẩm nguyên chất ít chế biến, lượng protein, chất xơ, trái cây và rau quả đầy đủ, và duy trì mức thâm hụt calo. Hoạt động thể chất thường xuyên, kết hợp cả bài tập aerobic và rèn luyện sức mạnh, rất cần thiết để bảo toàn khối lượng cơ bắp và hỗ trợ sức khỏe trao đổi chất. Ngoài ra, các chiến lược hỗ trợ hành vi, chẳng hạn như tự theo dõi, tư vấn có cấu trúc và hệ thống trách nhiệm, rất quan trọng cho sự thành công lâu dài. Ngủ đủ giấc và quản lý căng thẳng hiệu quả cũng góp phần vào một phương pháp bền vững. Nhìn về phía trước, việc phát triển các loại thuốc mới nhắm vào sự thèm ăn, tiêu hao năng lượng và chuyển hóa chất béo hứa hẹn sẽ cải thiện kết quả lâu dài. Khi kết hợp với các biện pháp can thiệp lối sống dựa trên bằng chứng, những liệu pháp này có thể cải thiện đáng kể tính bền vững của việc giảm cân và cung cấp cho bệnh nhân những công cụ hiệu quả hơn trong việc quản lý bệnh béo phì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Obesity and Overweight: Key Facts. 2024. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 5 May 2025).
2. Ward, Z.J.; Bleich, S.N.; Cradock, A.L.; Barrett, J.L.; Giles, C.M.; Flax, C.; Long, M.W.; Gortmaker, S.L. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2440–2450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Connolly, H.M.; Crary, J.L.; McGoon, M.D.; Hensrud, D.D.; Edwards, B.S.; Edwards, W.D.; Schaff, H.V. Valvular heart disease associated with fenfluramine and phentermine. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *11*, 141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. James, W.P.T.; Caterson, I.D.; Coutinho, W.; Finer, N.; Van Gaal, L.F.; Maggioni, A.P.; Sharma, A.M.; Shepherd, G.M.; Rode, R.A.; Renz, C.L.; et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 905–917. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Adams, T.D.; Davidson, L.E.; Litwin, S.E.; Kolotkin, R.L.; LaMonte, M.J.; Pendleton, R.C.; Strong, M.B.; Vinik, R.; Wanner, N.A.; Hopkins, P.N.; et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* **2012**, *308*, 1122–1131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Wilding, J.P.H.; Batterham, R.L.; Calanna, S.; Davies, M.; Van Gaal, L.F.; Lingvay, I.; McGowan, B.M.; Rosenstock, J.; Tran, M.T.; Wadden, T.A.; et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 989–1002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Jastreboff, A.M.; Aronne, L.J.; Ahmad, N.N.; Wharton, S.; Connery, L.; Alves, B.; Kiyosue, A.; Zhang, S.; Liu, B.; Bunck, M.C.; et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *387*, 205–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Abrahamsson, N.; Davies, M.; Hesse, D.; Greenway, F.L.; Jensen, C.; Lingvay, I.; Mosenzon, O.; Rosenstock, J.; Rudofsky, G.; Tadayon, S.; 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*, 1414–1425. [[CrossRef](#)]

9. Rubino, F.; Cummings, D.E.; Eckel, R.H.; Cohen, R.V.; Wilding, J.P.H.; Brown, W.A.; Stanford, F.C.; Batterham, R.L.; Farooqi, P.I.S.; Farpour-Lambert, N.J.; et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2025**, *13*, 221–262. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* **2004**, *363*, 157–163. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Sharma, A.M.; Kushner, R.F. A proposed clinical staging system for obesity. *Int. J. Obes.* **2009**, *33*, 289–295. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Romero-Corral, A.; Somers, V.K.; Sierra-Johnson, J.; Thomas, R.J.; Collazo-Clavell, M.L.; Korinek, J.; Allison, T.G.; Batsis, J.A.; Sert-Kunoyoshi, F.H.; Lopez-Jimenez, F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int. J. Obes.* **2008**, *32*, 959–966. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Neeland, I.J.; Ross, R.; Després, J.P.; Matsuzawa, Y.; Yamashita, S.; Shai, I.; Seidell, J.; Magni, P.; Santos, R.D.; Arsenault, B.; et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: A position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2019**, *7*, 715–725. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Stefan, N.; Häring, H.-U.; Hu, F.B.; Schulze, M.B. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2013**, *1*, 152–162. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Lear, S.; James, P.; Ko, G.; Clinical, S.K.-E. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2010**, *64*, 42–61. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Natale, V.; Rajagopalan, A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: A systematic review. *BMJ Open* **2014**, *4*, e003735. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Zapata, J.K.; Azcona-Sanjulian, M.C.; Catalán, V.; Ramírez, B.; Silva, C.; Rodríguez, A.; Escalada, J.; Frühbeck, G.; Gómez-Ambrosi, J. BMI-based obesity classification misses children and adolescents with raised cardiometabolic risk due to increased adiposity. *Cardiovasc. Diabetol.* **2023**, *22*, 240. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Lemos, T.; Gallagher, D. Current body composition measurement techniques. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **2017**, *24*, 310–314. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Ross, R.; Neeland, I.J.; Yamashita, S.; Shai, I.; Seidell, J.; Magni, P.; Santos, R.D.; Arsenault, B.; Cuevas, A.; Hu, F.B.; et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2020**, *16*, 177–189. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr. Rev.* **2020**, *41*, 405–420. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Loos, R.J.F.; Yeo, G.S.H. The genetics of obesity: From discovery to biology. *Nat. Rev. Genet.* **2021**, *23*, 120–133. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Frayling, T.M.; Timpson, N.J.; Weedon, M.N.; Zeggini, E.; Freathy, R.M.; Lindgren, C.M.; Perry, J.R.B.; Elliott, K.S.; Lango, H.; Rayner, N.W.; et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* **2007**, *316*, 889–894. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Lillycrop, K.A.; Burdge, G.C. The effect of nutrition during early life on the epigenetic regulation of transcription and implications for human diseases. *J. Nutr. Nutr.* **2011**, *4*, 248–260. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Khera, A.V.; Chaffin, M.; Wade, K.H.; Zahid, S.; Brancale, J.; Xia, R.; Distefano, M.; Senol-Cosar, O.; Haas, M.E.; Bick, A.; et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* **2019**, *177*, 587–596.e9. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Healy, D.R.; Zarei, I.; Mikkonen, S.; Soininen, S.; Viitasalo, A.; Haapala, E.A.; Auriola, S.; Hanhineva, K.; Kolehmainen, M.; Lakka, T.A. Longitudinal associations of an exposome score with serum metabolites from childhood to adolescence. *Commun. Biol.* **2024**, *7*, 890. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Moubarac, J.-C.; Louzada, M.L.C.; Rauber, F.; Khandpur, N.; Cedieli, G.; Neri, D.; Martinez-Steele, E.; et al. Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* **2019**, *22*, 936–941. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Cappuccio, F.P.; Taggart, F.M.; Kandala, N.-B.; Currie, A.; Peile, E.; Stranges, S.; Miller, M.A. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep* **2008**, *31*, 619–626. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Maharana, A.; Nsoesie, E.O. Use of Deep Learning to Examine the Association of the Built Environment with Prevalence of Neighborhood Adult Obesity. *JAMA Netw. Open* **2018**, *1*, e181535. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

29. Brakefield, MS; Olusanya, OA; Shaban-Nejad, A. Mối liên hệ giữa các yếu tố khu phố và béo phì ở người trưởng thành tại Quận Shelby, Tennessee: Phương pháp học máy không gian địa lý. *JMIR Public Health Surveill.* 2022, 8, e37039. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Drewnowski, A.; Specter, SE. Nghèo đói và béo phì: Vai trò của mật độ năng lượng và chi phí năng lượng. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 6-16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Toniyaama, AJ; Carr, D.; Granberg, EM; Major, B.; Robinson, E.; Sutin, AR; Brewis, A. Làn thể nào và tại sao sự kỳ thị về cân nặng lại thúc đẩy Béo phì là "đại dịch" và gây hại cho sức khỏe. *BMC Med.* 2018, 16, 123. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Volkow, ND; Wise, RA; Baler, R. Hệ thống động lực dopamine: Ý nghĩa đối với nghiện ma túy và nghiện thực phẩm. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017, 18, 741-752. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Miller, A.; Dawson, L.; Welker, E. Căng thẳng thời thơ ấu và nguy cơ béo phì ở trẻ em; Nghiên cứu về ăn uống lành mạnh: Durham, NC, Hoa Kỳ, 2017.

34. Heindel, J.J.; Blumberg, B.; Cave, M.; Machtinger, R.; Mantovani, A.; Mendez, M.A.; Nadal, A.; Palanza, P.; Panzica, G.; Sargis, R.; et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod. Toxicol.* **2017**, *68*, 3–33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **2006**, *444*, 1027–1031. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Hu, X.; Yu, C.; He, Y.; Zhu, S.; Wang, S.; Xu, Z.; You, S.; Jiao, Y.; Liu, S.-L.; Bao, H. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity. *BMC Microbiol.* **2024**, *24*, 119. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Reynolds, G.P.; McGowan, O.O. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J. Psychopharmacol.* **2017**, *31*, 1430–1436. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Apovian, C.M.; Aronne, L.J.; Bessesen, D.H.; McDonnell, M.E.; Murad, M.H.; Pagotto, U.; Ryan, D.H.; Still, C.D. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 342–362. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Kahn, S.E.; Hull, R.L.; Utzschneider, K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **2006**, *444*, 840–846. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Younossi, Z.M.; Golabi, P.; de Avila, L.; Paik, J.M.; Srishord, M.; Fukui, N.; Qiu, Y.; Burns, L.; Afendy, A.; Nader, F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* **2019**, *71*, 793–801. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Hall, J.E.; Do Carmo, J.M.; Da Silva, A.A.; Wang, Z.; Hall, M.E. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ. Res.* **2015**, *116*, 991–1006. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Powell-Wiley, T.M.; Poirier, P.; Burke, L.E.; Després, J.-P.; Gordon-Larsen, P.; Lavie, C.J.; Lear, S.A.; Ndumele, C.E.; Neeland, I.J.; Sanders, P.; et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* **2021**, *143*, E984–E1010. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Drager, L.F.; Togeiro, S.M.; Polotsky, V.Y.; Lorenzi-Filho, G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 569–576. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Jiang, Z.; Wang, Y.; Zhao, X.; Cui, H.; Han, M.; Ren, X.; Gang, X.; Wang, G. Obesity and chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2023**, *324*, E24–E41. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Canney, A.L.; Cohen, R.V.; Elliott, J.A.; Aboud, C.M.; Martin, W.P.; Docherty, N.G.; le Roux, C.W. Improvements in diabetic albuminuria and podocyte differentiation following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* **2019**, *17*, 1479164119879039. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Berenbaum, F.; Eymard, F.; Houard, X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2013**, *25*, 114–118. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D.; Grosse, Y.; Bianchini, F.; Straif, K. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 794–798. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Avgerinos, K.I.; Spyrou, N.; Mantzoros, C.S.; Dalamaga, M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* **2019**, *92*, 121–135. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Myers, M.G.; Leibel, R.L.; Seeley, R.J.; Schwartz, M.W. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol. Metab.* **2010**, *21*, 643–651. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Luppino, F.S.; de Wit, L.M.; Bouvy, P.F.; Stijnen, T.; Cuijpers, P.; Penninx, B.W.J.H.; Zitman, F.G. Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch. Gen. Psychiatry* **2010**, *67*, 220–229. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Vos, T.; Flaxman, A.D.; Naghavi, M.; Lozano, R.; Michaud, C.; Ezzati, M.; Shibuya, K.; Salomon, J.A.; Abdalla, S.; Aboyans, V.; et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **2012**, *380*, 2163–2196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Ngandu, T.; Lehtisalo, J.; Solomon, A.; Levälahti, E.; Ahtiluoto, S.; Antikainen, R.; Bäckman, L.; Hänninen, T.; Jula, A.; Laatikainen, T.; et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* **2015**, *385*, 2255–2263. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Shanik, M.H.; Xu, Y.; Skřha, J.; Dankner, R.; Zick, Y.; Roth, J. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia: hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care* **2008**, *31*, S262–S268. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Catalano, P.M.; Shankar, K. Obesity and pregnancy: Mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* **2017**, *356*, 1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Jiang, Z.; Tabuchi, C.; Gayer, S.G.; Bapat, S.P. Immune Dysregulation in Obesity. *Annu. Rev. Pathol.* **2025**, *20*, 483–509. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Rasmussen, N. *On Speed: The Many Lives of Amphetamine*; New York University Press: New York, NY, USA, 2008. Available online: <https://psycnet.apa.org/record/2008-03283-000> (accessed on 6 May 2025).

57. Padwal, R.; Li, S.K.; Lau, D.C.W. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Obes.* **2003**, *27*, 1437–1446. [CrossRef] [PubMed]
58. Buchwald, H.; Oien, D.M. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes. Surg.* **2013**, *23*, 427–436. [CrossRef] [PubMed]
59. Nguyen, N.T.; Goldman, C.; Rosenquist, C.J.; Arango, A.; Cole, C.J.; Lee, S.J.; Wolfe, B.M. Laparoscopic Versus Open Gastric Bypass: A Randomized Study of Outcomes, Quality of Life, and Costs. *Ann. Surg.* **2001**, *234*, 279–291. [CrossRef] [PubMed]
60. O'Brien, P.E.; MacDonald, L.; Anderson, M.; Brennan, L.; Brown, W.A. Long-term outcomes after bariatric surgery: Fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Ann. Surg.* **2013**, *257*, 87–94. [CrossRef] [PubMed]
61. Drucker, D.J.; Nauck, M.A. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* **2006**, *368*, 1696–1705. [CrossRef] [PubMed]
62. Sánchez-Garrido, M.A.; Brandt, S.J.; Clemmensen, C.; Müller, T.D.; DiMarchi, R.D.; Tschöp, M.H. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* **2017**, *60*, 1851–1861. [CrossRef] [PubMed]
63. Kruse, T.; Hansen, J.L.; Dahl, K.; Schäffer, L.; Sensfuss, U.; Poulsen, C.; Schleim, M.; Hansen, A.M.K.; Jeppesen, C.B.; de la Cour, C.D.; et al. Development of Cagrilintide, a Long-Acting Amylin Analogue. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 11183–11194. [CrossRef] [PubMed]
64. Yabe, D.; Deenadayalan, S.; Horio, H.; Kaneto, H.; Jensen, T.B.; Terauchi, Y.; Yamada, Y.; Inagaki, N. Efficacy and safety of oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: A subgroup analysis by baseline variables in the PIONEER 9 and PIONEER 10 trials. *J. Diabetes Investig.* **2022**, *13*, 975–985. [CrossRef] [PubMed]
65. Khera, R.; Murad, M.H.; Chandar, A.K.; Dulai, P.S.; Wang, Z.; Prokop, L.J.; Loomba, R.; Camilleri, M.; Singh, S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **2016**, *315*, 2424–2434. [CrossRef] [PubMed]
66. US FDA. FDA Approves First Medication for Obstructive Sleep Apnea 2024. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-medication-obstructive-sleep-apnea> (accessed on 7 May 2025).
67. Coskun, T.; Sloop, K.W.; Loghin, C.; Alsina-Fernandez, J.; Urva, S.; Bokvist, K.B.; Cui, X.; Briere, D.A.; Cabrera, O.; Roell, W.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. [CrossRef] [PubMed]
68. Frias, J.P.; Nauck, M.A.; Van, J.; Kutner, M.E.; Cui, X.; Benson, C.; Urva, S.; Gimeno, R.E.; Milicevic, Z.; Robins, D.; et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* **2018**, *392*, 2180–2193. [CrossRef] [PubMed]
69. Jalleh, R.J.; Plummer, M.P.; Marathe, C.S.; Umapathysivam, M.M.; Quast, D.R.; Rayner, C.K.; Jones, K.L.; Wu, T.; Horowitz, M.; Nauck, M.A. Clinical Consequences of Delayed Gastric Emptying With GLP-1 Receptor Agonists and Tirzepatide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2024**, *110*, 1–15. [CrossRef] [PubMed]
70. Kaur, M.; Misra, S. A review of an investigational drug retatrutide, a novel triple agonist agent for the treatment of obesity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2024**, *80*, 669–676. [CrossRef] [PubMed]
71. Abdul-Rahman, T.; Roy, P.; Ahmed, F.K.; Mueller-Gomez, J.L.; Sarkar, S.; Garg, N.; Femi-Lawal, V.O.; Wireko, A.A.; Thaalibi, H.I.; Hashmi, M.U.; et al. The power of three: Retatrutide's role in modern obesity and diabetes therapy. *Eur. J. Pharmacol.* **2024**, *985*, 177095. [CrossRef] [PubMed]
72. Frias, J.P.; Deenadayalan, S.; Erichsen, L.; Knop, F.K.; Lingvay, I.; Macura, S.; Mathieu, C.; Pedersen, S.D.; Davies, M. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **2023**, *402*, 720–730. [CrossRef] [PubMed]
73. Lau, D.C.W.; Erichsen, L.; Francisco, A.M.; Satyrganova, A.; le Roux, C.W.; McGowan, B.; Pedersen, S.D.; Pietiläinen, K.H.; Rubino, D.; Batterham, R.L. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet* **2021**, *398*, 2160–2172. [CrossRef] [PubMed]
74. D'Ascanio, A.M.; Mullally, J.A.; Frishman, W.H. Cagrilintide: A Long-Acting Amylin Analog for the Treatment of Obesity. *Cardiol. Rev.* **2024**, *32*, 83–90. [CrossRef] [PubMed]
75. Wharton, S.; Blevins, T.; Connery, L.; Rosenstock, J.; Raha, S.; Liu, R.; Ma, X.; Mather, K.J.; Haupt, A.; Robins, D.; et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *389*, 877–888. [CrossRef] [PubMed]
76. Frias, J.P.; Hsia, S.; Eyde, S.; Liu, R.; Ma, X.; König, M.; Kazda, C.; Mather, K.J.; Haupt, A.; Pratt, E.; et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* **2023**, *402*, 472–483. [CrossRef] [PubMed]
77. Dutta, D.; Nagendra, L.; Anne, B.; Kumar, M.; Sharma, M.; Kamrul-Hasan, A.B.M. Orforglipron, a novel non-peptide oral daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist as an anti-obesity medicine: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Sci. Pr.* **2024**, *10*, e743. [CrossRef] [PubMed]

78. Clément, K.; Argente, J.; Chung, W.K.; De Waele, K.; Gonneau-Lejeune, J.; Gordon, G.; Kohlsdorf, K.; Poitou, C.; Puder, L.; Yuan, G.; et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: Single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2020**, *8*, 960–970. [CrossRef] [PubMed]
79. Astrup, A.; Madsbad, S.; Breum, L.; Jensen, T.J.; Kroustrup, J.P.; Larsen, T.M. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2008**, *372*, 1906–1913. [CrossRef] [PubMed]
80. Melson, E.; Ashraf, U.; Papamargaritis, D.; Davies, M.J. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int. J. Obes.* **2025**, *49*, 433–451. [CrossRef] [PubMed]
81. Rooks, D.; Petricoul, O.; Praestgaard, J.; Bartlett, M.; Laurent, D.; Roubenoff, R. Safety and pharmacokinetics of bimagrumab in healthy older and obese adults with body composition changes in the older cohort. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *11*, 1525–1534. [CrossRef] [PubMed]
82. Garito, T.; Zakaria, M.; Papanicolaou, D.A.; Li, Y.; Pinot, P.; Petricoul, O.; Laurent, D.; Rooks, D.; Rondon, J.C.; Roubenoff, R. Effects of bimagrumab, an activin receptor type II inhibitor, on pituitary neurohormonal axes. *Clin. Endocrinol.* **2018**, *88*, 908–919. [CrossRef] [PubMed]
83. Hall, K.D. What is the required energy deficit per unit weight loss? *Int. J. Obes.* **2008**, *32*, 573–576. [CrossRef] [PubMed]
84. Wing, R.R.; Tate, D.F.; Gorin, A.A.; Raynor, H.A.; Fava, J.L. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1563–1571. [CrossRef] [PubMed]
85. Monteiro, C.A.; Martínez-Steele, E.; Cannon, G. Reasons to avoid ultra-processed foods. *BMJ* **2024**, *384*, q439. [CrossRef] [PubMed]
86. Perri, M.G.; Shankar, M.N.; Daniels, M.J.; Durning, P.E.; Ross, K.M.; Limacher, M.C.; Janicke, D.M.; Martin, A.D.; Dhara, K.; Bobroff, L.B.; et al. Effect of Telehealth Extended Care for Maintenance of Weight Loss in Rural US Communities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, E206764. [CrossRef] [PubMed]
87. Chen, P.; Wang, Y.; Chen, F.; Zhou, B. Epigenetics in obesity: Mechanisms and advances in therapies based on natural products. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2024**, *12*, e1171. [CrossRef] [PubMed]
88. Nijhawan, P.; Behl, T.; Khullar, G.; Pal, G.; Kandhwal, M.; Goyal, A. HDAC in obesity: A critical insight. *Obes. Med.* **2020**, *18*, 100212. [CrossRef]
89. Lam, H.N.; Lin, S.-P.; Nguyen, D.H.N.; Chen, C.-M.; Su, C.-T.; Fang, T.-C.; Li, S.-C. Integrative Roles of Functional Foods, Microbiotics, Nutrigenetics, and Nutrigenomics in Managing Type 2 Diabetes and Obesity. *Nutrients* **2025**, *17*, 608. [CrossRef] [PubMed]
90. Zecheng, L.; Donghai, L.; Runchuan, G.; Yuan, Q.; Qi, J.; Yijia, Z.; Shuaman, R.; Xiaoqi, L.; Yi, W.; Ni, M.; et al. Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta analysis and systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **2023**, *202*, 110803. [CrossRef] [PubMed]
91. Lahtinen, P.; Juuti, A.; Luostarinen, M.; Niskanen, L.; Liukkonen, T.; Tillonen, J.; Kössi, J.; Ilvesmäki, V.; Viljakka, M.; Satokari, R.; et al. Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for Weight Loss in Patients with Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5*, e2247226. [CrossRef] [PubMed]
92. Trajkovski, M.; Hausser, J.; Soutschek, J.; Bhat, B.; Akin, A.; Zavolan, M.; Heim, M.H.; Stoffel, M. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature* **2011**, *474*, 649–653. [CrossRef] [PubMed]
93. Mori, M.; Nakagami, H.; Rodriguez-Araujo, G.; Nimura, K.; Kaneda, Y. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. *PLoS Biol.* **2012**, *10*, e1001314. [CrossRef] [PubMed]
94. Dallner, O.S.; Marinis, J.M.; Lu, Y.-H.; Birsoy, K.; Werner, E.; Fayzikhodjaeva, G.; Dill, B.D.; Molina, H.; Moscati, A.; Kutalik, Z.; et al. Dysregulation of a long noncoding RNA reduces leptin leading to a leptin-responsive form of obesity. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 507–516. [CrossRef] [PubMed]
95. Hill, J.O.; Wyatt, H.R.; Peters, J.C. Energy balance and obesity. *Circulation* **2012**, *126*, 126–132. [CrossRef] [PubMed]
96. Huang, J.; Li, Y.; Chen, M.; Cai, Z.; Cai, Z.; Jiang, Z. Comparing caloric restriction regimens for effective weight management in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2024**, *21*, 108. [CrossRef] [PubMed]
97. Leidy, H.J.; Clifton, P.M.; Astrup, A.; Wycherley, T.P.; Westerterp-Plantenga, M.S.; Luscombe-Marsh, N.D.; Woods, S.C.; Mattes, R.D. The role of protein in weight loss and maintenance. *Am. J. Clin. Nutr.* **2015**, *101*, 1320S–1329S. [CrossRef] [PubMed]
98. Slavin, J. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients* **2013**, *5*, 1417–1435. [CrossRef] [PubMed]
99. Monteiro, C.; Cannon, G.; Lawrence, M.; Louzada, M.L.; Machado, P. *Ultra-Processed Foods, Diet Quality, and Health Using the NOVA Classification System*; FAO: Rome, Italy, 2019.
100. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, e34. [CrossRef] [PubMed]
101. American Heart Association. Recommendations for Physical Activity in Adults and Kids. 2024. Available online: <https://www.heart.org/en/healthy-living/fitness/fitness-basics/aha-recs-for-physical-activity-in-adults> (accessed on 9 May 2025).

102. Church, T.S.; Martin, C.K.; Thompson, A.M.; Earnest, C.P.; Mikus, C.R.; Blair, S.N. Changes in weight, waist circumference and compensatory responses with different doses of exercise among sedentary, overweight postmenopausal women. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Levine, J.A. Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): Environment and biology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2004**, *286*, E675–E685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Donnelly, J.E.; Blair, S.N.; Jakicic, J.M.; Manore, M.M.; Rankin, J.W.; Smith, B.K. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2009**, *41*, 459–471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Chastin, S.F.M.; Winkler, E.A.H.; Eakin, E.G.; Gardiner, P.A.; Dunstan, D.W.; Owen, N.; Healy, G.N. Sensitivity to Change of Objectively-Derived Measures of Sedentary Behavior. *Meas. Phys. Educ. Exerc. Sci.* **2015**, *19*, 138–147. [[CrossRef](#)]
106. Burke, L.E.; Wang, J.; Seivick, M.A. Self-monitoring in weight loss: A systematic review of the literature. *J. Am. Diet. Assoc.* **2011**, *111*, 92–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Armstrong, M.J.; Mottershead, T.A.; Ronksley, P.E.; Sigal, R.J.; Campbell, T.S.; Hemmelgarn, B.R. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* **2011**, *12*, 709–723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Taheri, S.; Lin, L.; Austin, D.; Young, T.; Mignot, E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* **2004**, *1*, 210–217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Chaput, J.P.; Després, J.P.; Bouchard, C.; Tremblay, A. The association between sleep duration and weight gain in adults: A 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep* **2008**, *31*, 517–523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. Adam, T.C.; Epel, E.S. Stress, eating and the reward system. *Physiol. Behav.* **2007**, *91*, 449–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Forman, E.M.; Butryn, M.L.; Manasse, S.M.; Crosby, R.D.; Goldstein, S.P.; Wyckoff, E.P.; Thomas, J.G. Acceptance-based versus standard behavioral treatment for obesity: Results from the mind your health randomized controlled trial. *Obesity* **2016**, *24*, 2050–2056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Müller, T.D.; Blüher, M.; Tschöp, M.H.; DiMarchi, R.D. Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *21*, 201–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]