

ANALOGI HORMONÓW INKRETYNOWYCH W LECZENIU OTYŁOŚCI

mgr farm. Elżbieta Bliźnicka-Łozowy

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Tomasz Burycz

SPIS TREŚCI

1. Wstęp
2. Etiologia i patogeneza otyłości
3. Kryteria rozpoznania otyłości
4. Leczenie farmakologiczne otyłości
5. Hormony inkretynowe i analogi GLP-1
6. Interakcje analogów GLP-1
7. Tirzepatyd. Analog GLP-1 i GIP
8. Podsumowanie
9. Bibliografia

WSTĘP

Otyłość jest matką wszystkich chorób. Na świecie jest ok. 650 milionów osób z rozpoznaną otyłością, a nadwaga i otyłość mogą dotyczyć nawet 2 miliardów ludzi. Według WHO (World Health Organization) otyłość to nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które stanowi ryzyko dla zdrowia. Powoduje pogorszenie stanu zdrowia - jest to bowiem choroba przewlekła o złożonej etiologii, nie mająca tendencji do samoistnego ustępowania i ze skłonnością do nawracania. Otyłość rozwija się wtedy, gdy mamy do czynienia z dodatnim bilansem energetycznym, co oznacza, że energia pobrana z pokarmem znacznie przewyższa ilość potrzebną na procesy podstawowej przemiany materii, termogenezy i aktywności fizycznej. Skutkiem otyłości mogą być liczne choroby przewlekłe, które są jej metabolicznymi i niem metabolicznymi powikłaniami, stopniowo pogarszający się stan zdrowia, zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego (np. zawał serca, udar mózgu, nadciśnienie tętnicze), cukrzycy typu II, wzrost ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych, powikłań ze strony układu kostno-stawowego, chorób nowotworowych. Otyłość to także gorsza jakość życia i jego skrócenie. Ma ona również negatywny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn oraz przebieg chorób autoimmunologicznych skóry (łuszczyca). Według badań przeprowadzonych w 2005 roku (WOBASZ) oraz w 2013-2014 roku (WOBASZ II), częstość występowania otyłości wśród Polaków wzrosła z 20,2% do 25% w populacji kobiet, a w populacji mężczyzn to wzrost z 20,6% do 24,4%. We wspomnianych badaniach oceniano też otyłość trzewną (rozpoznaje się ją na podstawie obwodu talii > 80 cm u kobiet i > 90 cm u mężczyzn) - tutaj również nastąpił wzrost częstości jej występowania

zarówno wśród kobiet, jak i wśród mężczyzn. To cenna informacja z punktu widzenia rokowniczego, gdyż obwód talii powyżej wartości referencyjnych wiąże się z istotną statystycznie zwiększoną liczbą zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Potwierdził to przegląd systematyczny i analiza meta regresji 18 badań, które obejmowały 680.000 uczestników z Europy z okresem obserwacji do 24 lat. Zgodnie z kryterium diagnostycznym INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) w populacji dorosłych Europejczyków otyłość brzuszną diagnozuje się przy obwodzie talii $\geq 94\text{cm}$ u mężczyzn oraz $\geq 80\text{cm}$ u kobiet. Dodać należy, że zwiększony obwód w talii powyżej tych wartości wiąże się ze zwiększonym względnym ryzykiem zgonu nawet wśród osób z BMI w zakresie 20,0 - 24,9 kg/m^2 .

ETIOLOGIA I PATOGENEZA OTYŁOŚCI

W utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu uczestniczą procesy podlegające kontroli hormonalnej i neuropeptydowej. W podwzgórzu znajdują się dwa ośrodki: głodu i sytości. To one odbierają sygnały nerwowe i hormonalne z przewodu pokarmowego. Grelina stymuluje ośrodek głodu, a GLP-1 (glukagonopodobny peptyd typu I), peptyd PYY (tyrozynowo-tyrozynowy), cholecystokinina (CCK), oksymodulina (OXM) i GIP (glukozozależny peptyd insulintropowy) stymulują ośrodek sytości. Najczęściej otyłość jest następstwem niewłaściwego odżywiania, którego przyczyny mogą być różne. 90% jej przypadków to otyłość pierwotna, pozostałe 10 % - to otyłość wtórna, która może być następstwem zaburzeń łaknienia i metabolizmu uwarunkowanych genetycznie, endokrynopatii, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub jako następstwo stosowanej farmakoterapii. (1)

KRYTERIA ROZPOZNANIA OTYŁOŚCI

Według WHO do rozpoznania otyłości służy wskaźnik BMI (BODY MASS INDEX), czyli iloraz masy ciała w kilogramach i kwadratu wzrostu w metrach. Na podstawie wartości BMI ustalono, że otyłość rozpoznaje się, gdy wartość ta jest równa lub większa od 30 kg/m^2 .

- ✓ otyłość I stopnia: BMI 30,0- 34,9 kg/m^2
- ✓ otyłość II stopni: BMI 35,0-39,9 kg/m^2
- ✓ otyłość III stopnia: BMI $> 40,0 \text{ kg/m}^2$

Wskaźnik masy ciała jest głównym parametrem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o farmakologicznym leczeniu otyłości. Ma on jednak pewne ograniczenia - nie pozwala precyzyjnie określić zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz jej dystrybucji. Punkt odcięcia przyjęty przez WHO, czyli wartość $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ charakteryzuje się dużą swoistością, lecz jest mało czuły w porównaniu z oceną tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji. To metoda pozwalająca rozpoznać otyłość definiowaną jako odsetek tkanki tłuszczowej w organizmie- dla kobiet to wartość $> 35 \%$, u mężczyzn $> 25\%$.

Oceniając wartość BMI należy wziąć pod uwagę także inne czynniki: umięśnienie (sarkopenia, ubytek masy mięśniowej organizmu np. z powodów neurologicznych, ale również zwiększona masa mięśniowa u osób wykonujących regularne ćwiczenia siłowe i będących na diecie bogatobiałkowej), stan nawodnienia (obrzęki, odwodnienie), gromadzenie płynu w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze), ciąża, duże guzy nowotworowe, lipodystrofię.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE OTYŁOŚCI

Terapia otyłości to leczenie choroby przewlekłej i nie liczba utraconych kilogramów jest sukcesem zastosowanej kuracji, lecz trwałość uzyskanego zmniejszenia tłuszczowej masy ciała, poprawa parametrów metabolicznych, złagodzenie przebiegu jej powikłań oraz poprawa jakości życia. Proces leczenia obejmuje zarówno postępowanie niefarmakologiczne, jak i farmakologiczne. Pamiętać należy, aby przed wyznaczeniem indywidualnego celu leczenia, bardzo dokładnie ocenić stan zdrowia pacjenta oraz ryzyko związane z występującymi powikłaniami otyłości. Zaangażowanie pacjenta w proces leczenia ma ogromne znaczenie. To z nim należy omówić szczegółowo program terapii, harmonogram kontroli i co ważne - niezbędnym elementem jest wyrażona przez niego zgoda na rozpoczęcie leczenia.

Głównym celem terapii jest poprawa stanu zdrowia chorego, zapobieganie powikłaniom otyłości i chorób z nią związanych. Przekłada się to na zmniejszenie ryzyka metabolicznego i sercowo-naczyniowego. Aby osiągnąć taki cel, musi dojść do trwałego zmniejszenia masy ciała o 5-15 % w przeciągu 3-5 miesięcy i jej utrzymania. Farmakoterapię wprowadza się u tych pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikujące do tej metody leczenia, u których potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z długoterminowym stosowaniem leku/leków.

W zaleceniach klinicznych POLSKIEGO TOWARZYSTWA LECZENIA OTYŁOŚCI (PTLO) (35) wyróżnione zostały trzy główne wskazania do rozpoczęcia farmakoterapii.

Pierwsze wskazanie to wartość BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ u osób, u których nie uzyskano redukcji masy ciała poprzez zwiększenie aktywności fizycznej i stosowanie indywidualnie dobranej diety. Drugie wskazanie to wartość BMI $27\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ u osób, u których występuje co najmniej jedna choroba będąca następstwem nadmiernej masy ciała (cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny). Trzecie wskazanie dotyczy dzieci i młodzieży powyżej 12 roku życia, z masą ciała powyżej 60 kilogramów i otyłością rozpoznaną na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Zwalczenia Otyłości (IOTP). Według tych kryteriów w celu rozpoznania otyłości stosuje się także wartość wskaźnika BMI z uwzględnieniem wieku i płci.

Zasady wyboru farmakoterapii najszerzej omówiono w wytycznych kanadyjskich. (4) U chorych kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ i z chorobą lub chorobami współistniejącymi proponuje się:

- rozważyć odstawienie lub zmianę leków, które mogą sprzyjać przyrostowi masy ciała, jeśli chory takie leki przyjmuje
- ocenić zaangażowanie chorego w leczenie behawioralne i jego skuteczność
- określić prawdopodobną etiologię otyłości
- uwzględnić możliwość przeciwwskazań do planowanej terapii oraz interakcji lekowych
- wprowadzić liraglutyd jako lek pierwszego wyboru, jeśli u chorego mamy do czynienia z nadciśnieniem tętniczym, stanem przedcukrzycowym, bezdechem sennym, PCOS (polycystic ovary syndrome – zespół policystycznych jajników) lub cukrzycą typu II
- wprowadzić naltrekson z bupropionem jeśli otyłość ma podłoże psychogenne, u pacjenta stwierdza się depresję lub jest to pacjent uzależniony od palenia tytoniu
- ocenić skuteczność po 3 miesiącach stosowania dawki terapeutycznej i podjąć decyzję o kontynuowaniu terapii, o odstawieniu leku lub jego zmianie

HORMONY INKRETYNOWE

Inkretyny to produkowane w jelicie hormony, które wpływają na gospodarkę węglowodanową organizmu. Do grupy tej należą:

- ✓ GLP-1 (glukagonopodobny peptyd typu I) - najważniejszy hormon inkretynowy odkryty w 1985 roku. Jest wydzielany przez jelitowe komórki enteroendokrynne L (w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy we krwi), które znajdują się w końcowym

odcinku jelita cienkiego oraz w okrężnicy i odbytnicy. Działa w sposób parakrynnny, poprzez receptor GLP-1, pobudzając neurony nerwu błędnego aferentnego. W efekcie tego uwalniany jest glutaminian, który pobudza postsynaptyczne neurony jądra tractus solitarius (NTS). Aktywacja tych neuronów wpływa także na pobudliwość neuronów w innych lokalizacjach poprzez połączenia polisynaptyczne. Ta neuroanatomiczna dystrybucja GLP-1 potencjalnie pozwala na wielośrodkowy, szeroko rozpowszechniony wpływ GLP-1 na układ nagrody pokarmowej na kilku poziomach OUN, co ostatecznie prowadzi do hamowania łaknienia. Klinicznie istotny jest fakt, że efekt hamowania nie zależy od zawartości makroskładników odżywczych - wszystkie bowiem makroskładniki mogą indukować uwalnianie GLP-1 z komórek enteroendokrynnych. Endogenne peptydy są inaktywowane przez enzym DDP-4 (dipeptydylopeptydazę - 4). Wydzielany przez komórki jelita aktywuje receptory - w różnych tkankach i narządach:

- w trzustce - pobudza komórki β do wydzielania insuliny, pobudza regenerację i tworzenie nowych komórek β oraz hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki α , pobudza komórki δ do wydzielania somatostatyny,
- w żołądku - spowalnia opróżnianie i hamuje wydzielanie kwasów żołądkowych,
- w podwzgórzu i tyłomózgowiu (w ostatnim czasie sugeruje się obecność receptorów dla GLP w obrębie układu mezolimbicznego) – zmniejsza uczucie głodu i zwiększa uczucie sytości,
- w wątrobie, tkance tłuszczowej, tkance mięśniowej – zwiększa wychwyt glukozy oraz syntezę glikogenu. (2)

Wykazano przeciwzapalne działanie GLP oraz apoptozy. Ponadto GLP wykazuje także efekt kardio- i neuroprotekcyjny, ma wpływ na procesy uczenia się i pamięć oraz zachowania związane z układem nagrody. (3)

- ✓ GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy vel żołądkowy peptyd hamujący) - działanie GIP zależne jest od stężenia glukozy we krwi - w stanie hipoglikemii stymuluje uwalnianie glukagonu, w hiperglikemii - uwalnianie insuliny.

Podsumowując: efektem działania inkretynomimetyków jest obniżenie stężenia glukozy we krwi oraz zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu, w wyniku czego dochodzi do spadku masy ciała. (2)

Celem zwiększenia siły i przedłużenia czasu działania, analogi GLP-1 zostały zmodyfikowane biochemicznie. Początkowo były stosowane w leczeniu cukrzycy typu II, aktualnie pojawiają się w modelach farmakoterapii stosowanych w leczeniu otyłości. W tym celu stosowane są liraglutyd (Saxenda, Victoza), semaglutyd (Ozempic, Rybelsus, Vegovy).

LIRAGLUTYD (5,9) - to acylowana pochodna ludzkiego GLP-1, uzyskana na drodze rekombinacji z użyciem DNA drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Dzięki tej modyfikacji strukturalnej pochodna ta nie straciła powinowactwa do receptora GLP-1 i jest odporna na działanie DPP-4(9) i neutralnej endopeptydazy. Powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP. Reguluje trzustkowe wydzielanie insuliny i glukagonu. Łączy się z albuminami (w około 98%), co zapewnia jej długi czas działania (okres biologicznego półtrwania wynosi ok. 13 godzin, dostępność biologiczna wynosi około 55%) - wolno wchłania się z tkanki podskórnej (10-14 godzin), co z kolei jest czynnikiem warunkującym częstotliwość jego podawania - raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłku. Metabolizowany jest do dwóch metabolitów, które wykazują zaledwie 5-9% całkowitej aktywności farmakologicznej leku. Nie zidentyfikowano organu, który odpowiada za główną drogę jego eliminacji. Lek podaje się w iniekcji podskórnej w brzuch, udo lub ramię. W niewielkim stopniu opóźnia opróżnianie żołądka, hamuje łaknienie i spożycie pokarmu, co przekłada się na spadek masy ciała i obniżenie masy tkanki tłuszczowej. Liraglutyd stosowany jest jako środek wspomagający leczenie otyłości łącznie z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększoną aktywnością fizyczną u dorosłych pacjentów (lek został zarejestrowany ze wskazaniem do stosowania we wspomaganiu leczenia otyłości w Stanach Zjednoczonych w grudniu 2014r., a następnie w krajach Unii Europejskiej w marcu 2015 r.)

Lek ma postać roztworu do podawania podskórnego raz dziennie. Dawka początkowa to 0,6 mg i jest stopniowa zwiększana o 0,6 mg w odstępach przynajmniej tygodnia do dawki docelowej 3,0 mg na dobę. Nie wykazano konieczności modyfikacji dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Łagodna lub umiarkowana niewydolność wątroby zmniejsza ekspozycję na lek o 13-23 %, w przypadku niewydolności ciężkiej (>9 w skali Childa- Pugh'a) o 44%. U chorych z łagodną, umiarkowaną, ciężką i krańcową niewydolnością nerek, która wymaga dializy, ekspozycja na liraglutyd zmniejsza się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26%.

Główne wskazania do stosowania liraglutynu to:

- ✓ cukrzyca typu II u dorosłych i dzieci od 10 roku życia w monoterapii, u pacjentów, u których metformina jest niewskazana ze względu na nietolerancję lub inne istniejące przeciwwskazania, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną,
- ✓ kontrola masy ciała u dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia z otyłością ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) z uwzględnieniem punktów odcięcia w międzynarodowym standardzie IOTF dla otyłości według płci i wieku lub masą ciała powyżej 60 kg,
- ✓ leczenie monogenowej postaci otyłości spowodowanej mutacją receptora dla melanokortyny typu 4.

Jeśli po 12 tygodniach stosowania leku w dawce 3,0 mg nie odnotuje się spadku masy ciała o co najmniej 5% masy początkowej, należy przerwać leczenie liraglutynem.

Przeciwwskazania do stosowania liraglutynu:

- ✓ nadwrażliwość na składniki preparatu
- ✓ zastoinowa niewydolność serca wg NYHA klasa IV
- ✓ nieswoiste zapalenie jelit
- ✓ gastropareza cukrzycowa
- ✓ zapalenie trzustki w wywiadzie- analogi GLP-1 mogą zwiększać ryzyko powstania stanu zapalnego, dlatego wydając lek zawierający liraglutyn należy poinformować pacjenta o charakterystycznych objawach (ból brzucha w nadbrzuszu utrzymujący się wiele godzin i promieniujący do pleców, nudności i wymioty, napięcie powłok brzusznych i niedrożność jelit, zatrzymanie gazów, zaparcia, czasem może występować biegunka, wzrost ciepłoty ciała, zażółcenie powłok ciała)- w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki lek należy odstawić, a po jego potwierdzeniu nie należy wznowiać terapii
- ✓ choroby tarczycy - może dojść do powiększenia gruczołu (jeśli pacjent stosuje lewotyroksynę, należy monitorować pracę tarczycy)
- ✓ odwodnienie - było obserwowane w trakcie stosowania liraglutynu
- ✓ stosowanie insuliny - odnotowano przypadki kwasicy ketonowej (to ostry zespół zaburzeń przemiany białek, węglowodanów i tłuszczu, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo- zasadowej, które rozwijają się jako następstwo nagłego i dużego niedoboru insuliny).

Opracowane zostały ostrzeżenia dla pacjentów stosujących liraglutyd w kontroli masy ciała, na które powinni oni zwrócić uwagę. Oto one:

- ✓ hipoglikemia- należy przekazać informację o charakterystycznych objawach tego stanu i drodze postępowania
- ✓ wzrost częstości występowania kamicy żółciowej i zapalenia dróg żółciowych
- ✓ wzrost częstości akcji serca- parametr ten należy monitorować i informować o objawach (kołatanie serca, gwałtowne bicie serca w spoczynku), długotrwale utrzymujący się wzrost częstości akcji serca jest wskazaniem do przerywania leczenia

Na te ostrzeżenia należy zwrócić szczególną uwagę w przypadku osób po 75 roku życia, stosujących inne leki celem kontroli masy ciała, z otyłością wtórną z zaburzeniami endokrynologicznymi lub zaburzeniami odżywiania, z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby.(34)

Liraglutyd wykazuje działanie na szlaki obwodowe oraz ośrodkowe układu nerwowego, stymulując neurony POMC, które mają działanie anoreksygenne. Hamuje uwalnianie neuropeptydu Y i peptydu AGONTI, które są odpowiedzialne za uczucie sytości. Redukcja masy ciała może być także związana z oddziaływaniem na układ mezolimbiczny, ponieważ liraglutyd ogranicza liczbę sygnałów z układu nagrody, co skutkuje obniżeniem apetytu. (16)

Liraglutyd posiada także działanie pozainkretynowe:

- ✓ poprawia wychwyt glukozy przez miocyty, chroni je przed efektami niedokrwienia, usprawnia funkcje śródbłonna naczyń krwionośnych i stabilizuje blaszkę miażdżycową
- ✓ działa kardioprotekcyjne w warunkach niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego; działanie to może zależeć m.in. od wpływu metabolicznego na markery procesu zapalnego czy funkcję śródbłonna (a także od aktywacji wewnątrzkomórkowych mechanizmów ochronnych czy od wpływu na metabolizm kardiomiocytów)
- ✓ zwiększa diurezę i natriurezę, zmniejsza ryzyko zaburzeń funkcji nerek (mogą za to odpowiadać mechanizmy przeciwzapalne indukowane przez GLP-1)
- ✓ zmniejsza stłuszczenie wątroby i jej stan zapalny - wyniki badań na myszach jednoznacznie pokazały, że liraglutyd ogranicza zapalenie wątroby i zwłóknienia tego narządu u zwierząt karmionych dietą ubogą w metioninę i cholinę (taka dieta powoduje stłuszczenie, zapalenie i zwłóknienie wątroby bez przyrostu masy ciała). Nadmienić należy, że u pacjentów zmagających się z cukrzycą występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby jest bardzo częste (cierpi na nią 70 na 100 chorych).

Jej cechą charakterystyczną jest przewlekły i postępujący stan zapalny wątroby. Podobny efekt zaobserwowano w niewielkim badaniu klinicznym na ludziach. W trakcie eksperymentu, podczas którego ochotnikom z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby podawano liraglutyd, stwierdzono zmniejszenie stanu zapalnego, co określono m.in. na podstawie skali Brunta, która opiera się na ocenie stłuszczenia wielkokropelkowego, zwyrodnienia balonowego, zapalenia zrazikowego i wrotnego. W tym badaniu nie zaobserwowano żadnych znaczących działań niepożądanych podczas leczenia liraglutydem.

- ✓ moduluje układ immunologiczny poprzez zwiększenie liczby i poprawę aktywności limfocytów NKT (Natural Killer T-cells) oraz zmniejsza stężenie markerów procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego.(35)

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że liraglutyd jest wychwytywany w określonych obszarach mózgu biorących udział w regulacji apetytu, gdzie poprzez specyficzną aktywację receptora GLP-1(GLP-1R), nasila kluczowe sygnały sytości i osłabia kluczowe sygnały głodu. Receptory GLP-1 występują także w określonych miejscach serca, naczyniach krwionośnych, nerkach i układzie immunologicznym. Badania nad miażdżycą u zwierząt pokazały, że liraglutyd zapobiega rozwojowi blaszki miażdżycowej, zmniejsza jej stan zapalny i korzystnie wpływa na profil lipidowy osocza. W stabilnej miażdżycy zmniejsza rozmiar blaszki i zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej bardziej niż tkanki tłuszczowej podskórnej.(34)

W 2009 roku zostało opublikowane badanie Astrupa i wsp., (6) w którym porównywano skuteczność różnych dawek liraglutylu (1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3,0 mg dziennie), orlistatu (360 mg dziennie) i placebo w redukcji masy ciała u chorych na otyłość bez współistniejącej cukrzycy typu II. W badaniu brało udział 564 osoby w wieku 18- 65 lat, z BMI 30- 40 kg/m², a czas obserwacji wynosił 20 tygodni. Ponadto uczestnicy badania stosowali dietę niskokaloryczną oraz zwiększoną aktywność fizyczną. Wyniki badań pokazały wyraźnie, że niezależnie od dawki chorzy przyjmujący liraglutyd osiągnęli większą redukcję masy ciała niż pacjenci, którzy byli leczeni orlistatem lub placebo. Średnia redukcja masy ciała w grupie otrzymującej liraglutyd wynosiła: dla dawki 1,2 mg - 4,8 kg, dla dawki 1,8 mg - 5,5 kg, dla dawki 2,4 mg - 6,3 kg, dla dawki 3,0 mg - 7,2 kg. W grupach stosujących orlistat i placebo spadek masy ciała wyniósł odpowiednio 2,8 kg i 4,1 kg. Największy odsetek osób, które osiągnęły redukcję masy ciała ≥ 5 % w stosunku do masy początkowej, odnotowano wśród osób stosujących liraglutyd w dawce 3,0 mg. Badanie wykazało także, że liraglutyd obniżał ciśnienie tętnicze oraz ograniczał częstość występowania stanów przedcukrzycowych

(podawany w dawkach 1,8 mg i 3,0 mg). Część pacjentów z tego badania zostało włączonych do 2-letniej obserwacji, której celem była ocena skuteczności liraglutynu w utrzymaniu zredukowanej masy ciała oraz jego wpływ na występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia. (10) Po 12 miesiącach trwania obserwacji chorzy rozpoczęli kolejny etap leczenia liraglutynem w dawce 2,4 mg i 3,0 mg. Wyniki pokazały, że prawie 70 % pacjentów stosujących lek we wskazanych dawkach przez 2 lata utrzymywało masę ciała niższą o 5% od wartości wyjściowej. Ponadto w tej grupie rzadziej zaobserwowano nieprawidłowości związane ze stężeniem glukozy na czczo, jej tolerancją, niższe były też wartości HbA_{1c}.

Skuteczność liraglutynu w dawce 3,0 mg potwierdzają też najnowsze badania Pi-Sunyer i wsp.(7) Było to randomizowane badanie na grupie 3731 pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m², z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią. Równocześnie wszyscy badani stosowali odpowiednią dietę i zwiększoną aktywność fizyczną. Po 56 tygodniach obserwacji 63,2 % pacjentów przyjmujących liraglutyn oraz 27,1 % przyjmujących placebo uzyskało redukcję masy ciała o minimum 5% masy początkowej. 10-procentową redukcję masy ciała osiągnęło 33,1% osób leczonych liraglutynem i 10,6 % tych, którym podawano placebo.

Na uwagę zasługuje też inne badanie, które przeprowadzili Kadouh H., Chedid V. i in. (8) Prowadzili obserwację 16-tygodniową z udziałem 35 uczestników, z których 17 otrzymywało liraglutyn, a 18 placebo. W obserwacji oceniano: apetyt i preferencje smakowe, maksymalną tolerowaną objętość MTV (Metabolic Tumor Volume) z testem napoju odżywczego, poziomu bioaktywnego GLP-1 i peptydu YY na czczo i po posiłku, całkowitej i regionalnej tkanki tłuszczowej (TBF) oraz obwodu talii i bioder. Uzyskano następujące wyniki: u przyjmujących liraglutyn zaobserwowano zmniejszenie MTV, zmniejszenie spożycia żywności, zmniejszenie pragnienia spożycia słodkiego, słonego, pikantnego i tłustego pokarmu, a także wzrost uczucia sytości.

W grupie tej zaobserwowano także znaczny spadek poposiłkowych poziomów GLP-1 we krwi i wzrost poposiłkowych poziomów PYY (peptyd tyrozynowo – tyrozynowy). Odsetek TBF (Total Body Fat - całkowita zawartość tkanki tłuszczowej), odsetek tkanki tłuszczowej w dolnej i górnej części ciała oraz dystrybucja tkanki tłuszczowej w okolicy tułowia były zmniejszone w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo całkowita masa ciała w grupie przyjmującej liraglutyn w porównaniu z grupą placebo była istotnie mniejsza. Zmiany w obwodzie bioder, talii i WHR (Waist Hip Ratio – stosunek obwodu talii do obwodu bioder) nie były istotne.

Bezpieczeństwo stosowania liraglutynu było oceniane w pięciu podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których udział wzięło 5.813 dorosłych pacjentów z nadwagą, otyłością i co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała. Działania niepożądane były zgłaszane przez 67,9 % uczestników badania i dotyczyły głównie objawów ze strony układu pokarmowego. Objawy te miały charakter przemijający, były łagodne lub umiarkowanie nasilone i nie prowadziły do przerwania leczenia. Zazwyczaj występowały w pierwszych tygodniach leczenia, po zwiększeniu dawki leku i zmniejszały się w ciągu kilku dni lub tygodni nieprzerwanej terapii. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą dolegliwości żołądkowo - jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunki czy zaparcia. Ze wszystkich wymienionych wyżej skutków ubocznych zaparcia utrzymują się najdłużej. Istnieją pojedyncze doniesienia o ostrych zapaleniach trzustki wśród pacjentów leczonych analogami GLP-1. Wprawdzie duże badania oceniające wpływ analogów GLP-1 na układ sercowo - naczyniowy nie wykazały zwiększonego ryzyka zapalenia trzustki, to jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych ostrego zapalenia trzustki. Pamiętać należy o związku kamicy żółciowej z szybką utratą masy ciała. Pacjenci stosujący analogi GLP-1 są predysponowani do tego schorzenia(11). Inne, występujące dużo rzadziej działania niepożądane to: zapalenie nosa i gardła, ból i zawroty głowy, wzrost aktywności amylazy i lipazy, bezsenność (w ciągu trzech pierwszych miesięcy stosowania). (34)

SEMAGLUTYD (9) - analog GLP-1, w cząsteczce którego (w porównaniu z liraglutynem) wprowadzono dwie zmiany: zamiast alaniny występuje kwas α -aminizobutanowy oraz kwas tłuszczowy C16 zamieniono na kwas tłuszczowy C18 i połączono go łącznikiem zbudowanym z kwasu glutaminowego i bis aminodietoksyacetylu. Długi okres biologicznego półtrwania, który wynosi aż 160 godzin, co ma wpływ na sposób podanie i dawkowanie leku. Stosuje się go podskórnie raz w tygodniu. Semaglutyd, w odróżnieniu od innych analogów GLP-1, dostępny jest także w postaci doustnej. Jest to połączenie z solą sodową kwasu salkaprozowego kaprylanem sodu (sodium N-8-[2-hydroxybenzoyl]amino caprylate: SNAC). Takie kompleksowe połączenie zapewnia większe wchłanianie w żołądku w porównaniu z wolnym lekiem. (12) Zwrócić należy jednak uwagę na posiłek, który w znaczący sposób zmniejsza wchłanianie leku. Dlatego też semaglutyd w postaci doustnej stosuje się na czczo, co najmniej pół godziny przed pierwszym posiłkiem. (13,14) Należy wziąć pod uwagę interakcje z innymi lekami, które są stosowane na czczo, np.

lewotyroksyna. Wykazano, że jednoczesne podanie obu leków zwiększa biodostępność lewotyroksyny o 33%.

Semaglutyd we wstrzyknięciu podskórnym podaje się najlepiej w przednią część uda, brzuch lub ramię. Lek stosuje się raz w tygodniu, jeśli to możliwe tego samego dnia tygodnia, o dowolnej porze, niezależnie od posiłku. Dzień podania leku można zmienić pod warunkiem, że od ostatniego podania minęło co najmniej 3 dni. Semaglutyd zmniejsza spożycie posiłków wysokotłuszczowych, obniża poziom lipidów krwi, zapobiega rozwojowi blaszki miażdżycowej i redukuje proces zapalny. Prowadzi to do obniżenia masy ciała. W jednym z badań przeprowadzonych w 2022 wykazano, że po upływie roku od zaprzestania stosowania leku z semaglutydem odnotowano cofnięcie uzyskanych rezultatów terapii. Masa ciała tych pacjentów wzrosła o około 60-65%.

Główne wskazania do stosowania semaglutylu WEGOVY wg FDA: (24, 25, 26)

- ✓ kontrola masy ciała z dietą i wysiłkiem fizycznym u dorosłych pacjentów z otyłością
- ✓ kontrola masy ciała z dietą i wysiłkiem fizycznym u dorosłych pacjentów z nadwagą i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nadmierną masą ciała (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca typu II, obturacyjny bezdech senny)
- ✓ młodzież powyżej 12 roku życia z otyłością i masą ciała powyżej 60 kg

Pierwsza rejestracja semaglutylu przez FDA i EMA, odpowiednio w 2017 i 2018 roku, obejmowała jedynie leczenie cukrzycy typu II(17). Dopiero w 2021 roku FDA zatwierdziła semaglutyd do leczenia otyłości i nadwagi z co najmniej jedną chorobą współistniejącą. W Europie semaglutyd nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu. Skuteczność semaglutylu w leczeniu nadmiernej masy ciała była oceniana w ramach programu STEP. (15) Program ten obejmował pięć badań klinicznych III fazy, do których włączono 500 pacjentów. Główny cel programu to porównanie działania 2,4 mg semaglutylu podanego podskórnym do placebo. Podczas STEP I, kryterium doboru pacjentów stanowiła wartość BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI >27 kg/m² wraz z chorobą współistniejącą. 1.961 uczestników losowo, w stosunku 2:1, przydzielono do dwóch grup. Jedna grupa otrzymywała semaglutyd w dawce 2,4 mg, druga placebo. Uczestnicy zostali też zobligowani do zmiany nawyków żywieniowych oraz regularnej aktywności fizycznej. Trwająca 68 tygodni obserwacja pokazała, że w grupie otrzymującej analog GLP-1 nastąpił spadek masy ciała o 14,9 %, natomiast w grupie otrzymującej placebo spadek wyniósł jedynie 2,4 %. (18)

Podczas STEP II zostały przyjęte odmienne kryteria włączenia pacjentów do badania. W tym przypadku wybrano pacjentów, u których nadwaga lub otyłość współistniała z cukrzycą typu II, a cukrzyca została zdiagnozowana co najmniej 180 dni przed randomizacją. Pacjentów podzielono w stosunku 1:1:1. Dwie grupy otrzymywały semaglutyd w dawce 2,4 mg i 1,0 mg, grupa trzecia otrzymywała placebo. Badanie trwało także 68 tygodni, a średnia utrata masy ciała wyniosła 9,6 % i 7,0 % przy zastosowaniu analogu GLP-1 odpowiednio 2,4 mg i 1,0 mg. W grupie otrzymującej placebo spadek ten wyniósł 3,4 %. (19) W badaniach STEP III(20), które charakteryzowało się intensywną terapią behawioralną, wykazano spadek masy ciała o 16,0 % dla semaglutylu (podawano dawkę 2,4mg) i 5,7 % dla placebo. Z badania tego wyłączono osoby z cukrzycą typu II.

W ramach oceny skuteczności analogu GLP-1 w leczeniu nadwagi i otyłości, porównano wpływ liraglutylu do semaglutylu. (21) Na przełomie 2015/2016 roku przeprowadzono badanie, w którym udział wzięło 957 uczestników. Losowo otrzymywali oni liraglutyd (dawka 3,0 mg), semaglutyd(dawka od 0,05 mg do 0,4 mg) i placebo. Analogi GLP-1 były podawane uczestnikom badania w postaci iniekcji podskórnej. Po 56 tygodniach badanie zakończono i podano jego wyniki. Wykazano, że redukcja masy ciała wyniosła w zależności od dawki od 6,0 % do 13,8 % w grupie otrzymującej semaglutyd, w grupie placebo 2,3 %. Natomiast w grupie otrzymującej liraglutyd spadek masy ciała wyniósł 7,8 %.

Celem kolejnego badania było porównanie skuteczności semaglutylu w dawce 1,0 mg s.c i 1,2 mg liraglutylu s.c. (22) W badaniu tym punktami końcowymi były: zmiana wartości hemoglobiny glikowanej oraz spadek masy ciała. Do tego badania włączono pacjentów z cukrzycą typu II w wywiadzie. Po 56 tygodniach badania wykazano spadek wartości hemoglobiny glikowanej o 1,7 % dla semaglutylu i 1,0 % dla liraglutylu w porównaniu z wartością wyjściową. Masa ciała zmniejszyła się odpowiednio o 5,6 kg dla semaglutylu i 1,9 kg dla liraglutylu.

Od września 2019 roku do maja 2021 roku przeprowadzono kolejne badanie porównujące ponownie oba te leki. (23) Tym razem semaglutyd zastosowano w dawce 2,4 mg, liraglutyd 3,0 mg. Z badania wyłączono pacjentów z cukrzycą typu II. W badaniu udział wzięło 338 uczestników, których podzielono na trzy grupy. Jedna z nich otrzymywała placebo. Badanie trwało 68 tygodni. Wyniki tego badania potwierdziły, że większy spadek masy ciała zaobserwowano w grupie, która otrzymywała semaglutyd – to 15,8 %. Dla grupy otrzymującej liraglutyd spadek wyniósł 6,4 %. Pacjenci z większym prawdopodobieństwem tracili powyżej 10, 15 i 20 % masy ciała w przypadku stosowania semaglutylu. W badaniu tym zwrócono też

uwagę na działania niepożądane analogów GLP-1 - dotyczące głównie przewodu pokarmowego. Zgłaszało je aż 84 % uczestników otrzymujących zarówno semaglutyd, jak i liraglutyd.

W lipcu 2024 na łamach czasopisma JAMA OPHTALMOLOGY opublikowano wyniki badań dotyczące ryzyka wystąpienia rzadkiego schorzenia NAION (nietętnicza przednia neuropatia niedokrwienna nerwu wzrokowego) u pacjentów stosujących semaglutyd w leczeniu cukrzycy typu II i otyłości. Ponadto podkreślono, że semaglutyd zwiększa ryzyko zaostrzenia retinopatii cukrzycowej.

Badanie przeprowadzone pod kierownictwem Daniela Druckera z Uniwersytetu w Toronto w Kanadzie pokazało, że semaglutyd, prowadzi do zmniejszenia czynnika martwicy nowotworów TNF- α (cytokiny związanej z procesem zapalnym) poprzez sygnalizację receptorów α 1-adrenergicznych, δ -opiodowych i κ -opiodowych występujących w układzie nerwowym. Wyniki te pokazują, że leki naśladujące GLP-1 zmniejszają stan zapalny poprzez działanie na komórki mózgowe. Choroba Alzheimera i Parkinsona to schorzenia neurodegeneracyjne, które są powiązane z obecnością przewlekłego stanu zapalnego w mózgu (może być on zarówno przyczyną, jak i skutkiem procesów patologicznych zachodzących w mózgu osób z tymi schorzeniami), odkrycie, że agoniści GLP-1 niwelują procesy zapalne, może być bardzo istotne dla opracowania nowych metod leczenia.

Semaglutyd OZEMPIC jest bardzo często stosowany poza wskazaniami (off- label) w celu zmniejszenia masy ciała. FDA zatwierdziła Ozempic do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu II, łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym, zarówno w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Zatem różnicą pomiędzy lekiem Wegovy a Ozempic jest wskazanie obu leków. Lek Wegovy jest dopuszczony do stosowania w celu kontroli masy ciała, natomiast Ozempic jest wskazany do leczenia cukrzycy typu II u dorosłych. Ponadto preparaty te różnią się dawkowaniem i sposobem podania. Kolejną ważną różnicą jest stosowanie u dzieci i młodzieży. Wegovy można stosować u młodzieży od 12 roku życia, natomiast Ozempic może być stosowany powyżej 18 roku życia, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

Ważną informacją jest, że analogi GLP-1 są zaklasyfikowane przez FDA i EMA do grupy C, a zatem są przeciwwskazane w ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna

odpowiednio wcześniej odstawić lek. Analogi GLP-1 są przeciwwskazane także w trakcie karmienia piersią.(34)

Niedawno - sierpień 2024 (50) - ukazały się wyniki badania, które przedstawiły semaglutyd w trochę innym świetle, jeśli chodzi o jego zastosowanie u kobiet w okresie laktacji. Mleko matki jest najlepszym pożywieniem dla dziecka.(39) Zawiera bowiem różne związki bioaktywne, które wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego, odpornościowego oraz rozwój mózgu. Dynamiczne zmiany w mleku matki wspomagają zdrowie niemowląt. Liczne badania dowodzą, że karmienie piersią zmniejsza ryzyko wystąpienia u matki w późniejszym życiu zaburzeń metabolicznych, w szczególności chroniąc przed otyłością i cukrzycą typu II. Ciąża wiąże się ze wzrostem masy ciała. Przyrost masy ciała matki przekraczający zalecenia ustalone przez Institute of Medicine (USA, jedna z trzech akademii tworzących National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do utrzymującej się wśród kobiet otyłości. (40, 41) Ludzki GLP-1 jest obecny w mleku kobiecym, a niektórzy autorzy badań postulują, że służy on do nasycenia niemowlęcia, ponieważ zmierzone poziomy tego związku były wyższe w mleku końcowym w porównaniu do mleka pierwszego. (42,43) Mechanizm, dzięki któremu GLP-1 jest obecny w mleku kobiecym, nie został jeszcze zbadany. Prawdopodobnie jest on wytwarzany w komórkach nabłonka gruczołu mlekowego(komórki nabłonkowe gruczołu mlekowego mogą być zdolne do złożonej, wieloetapowej produkcji i potranskrypcyjnej modyfikacji proglukagonu do GLP-1). Potencjalne powikłania związane ze stosowaniem leków w trakcie karmienia piersią pojawią się wtedy, gdy leki przedostaną się do mleka matki i podczas karmienia zostaną przekazane dziecku. Odmienne i ograniczone zdolności metaboliczne niemowląt w porównaniu z dorosłymi może spowodować szkody dla niemowląt, nawet przy ograniczonej ekspozycji na lek. Jest to istotne w przypadku semaglutylu, biorąc pod uwagę drogę jego podania (niemowlę jest narażone na działanie leku zawartego w mleku matki, który został podany doustnie) oraz strukturalne podobieństwo do naturalnego GLP-1 obecnego w mleku, spotęgowane przez możliwość wczesnego uczucia sytości u niemowląt w wyniku narażenia na lek. Stosowanie semaglutylu może być postrzegane jako pozytywne dla utraty wagi, jest jednak niezgodne ze zwiększonym zapotrzebowaniem matki na składniki odżywcze, które towarzyszy laktacji. Wyłącznie karmienie piersią jest bardziej wymagające pod względem odżywczym niż późna ciąża (dodatkowo 500 kcal dziennie), ponieważ karmiąca matka nadal zapewnia całość zapotrzebowanie niemowlęcia na składniki odżywcze przez pierwsze sześć miesięcy życia. Ryzyko zwiększonego transferu semaglutylu do mleka i ryzyko dla niemowląt z

powodu narażenia na lek może być zwiększone w fazach siary. Stosowanie semaglutynu w okresie laktacji może powodować komplikacje dotyczące dobrego samopoczucia niemowlęcia, które należy kontrolować. W przeprowadzonym badaniu brano pod uwagę wyłącznie ilość semaglutynu przeniesionego do mleka matki po podaniu podskórnym. Badano próbki pobrane od ośmiu kobiet w 0, 12 i 24 godzinie po podaniu leku.. Względne dawki dla niemowląt RID (Relative Infant Dose – jest to stosunek dawki substancji leczniczej, jaką dziecko otrzymuje z mlekiem matki, do dawki substancji leczniczej, jaką przyjmuje ona w przeliczeniu na masę ciała) obliczono w celu oceny ryzyka wyłącznie ze względu na molekularny transfer leku do mleka matki. Dystrybucja semaglutynu po podaniu podskórnym następuje zgodnie z modelem dwukompartментowym z wchłanianiem I rzędu z miejsca wstrzyknięcia. Ze względu na długi okres eliminacji wynoszący około tygodnia, cotygodniowe podania leku powodują jego kumulację, a stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest wyższe niż stężenia po podaniu pierwszej dawki. Wyniki badania pokazały, że w mleku matki stężenia semaglutynu były niewykrywalne przy założeniu, że LOQ (dolna granica oznaczalności) wynosiła 5,7ng/ml, a LOD (dolna granica wykrywalności) 1,7ng/ml. Autorzy badania uważają, że stosując konwencjonalną praktykę porównywania RID z 10% progiem bezpieczeństwa, wyniki potwierdziły, że bezpośrednie ryzyko dla niemowląt spowodowane stosowaniem przez matkę semaglutynu jest prawdopodobnie nieistotne. Chociaż niska wartość RID nie rozwiązuje wszystkich problemów związanych ze stosowaniem analogów GLP-1, to znaleziono odpowiedź na pytanie jakie ryzyko narażenia na lek ma karmione piersią dziecko. Niemowlęta obserwowane w tym badaniu miały od 7 do 23 miesięcy. Tylko matka jednego niemowlęcia zgłosiła wystąpienie przejściowej biegunki i zmniejszony apetyt w okresie, kiedy ona sama miała dolegliwości żołądkowo- jelitowe. Należy podkreślić, że w badaniu nie mierzono produkcji mleka ani też jego składu. Pamiętać należy, że laktacja zwykle występuje w stanie katabolicznym, ponieważ organizm matki mobilizuje zgromadzony w trakcie ciąży tłuszcz. Ubytek masy ciała u kobiet z nadwagą wynoszący ok. 0,5 kg tygodniowo, nie ma wpływu na wzrost niemowlęcia.(44) Jednak semaglutyn może przyspieszać ubytek masy ciała, a to przekładać się będzie na zmniejszoną produkcję mleka i zmiany w zawartości składników odżywczych. Aby zapewnić rosnącemu dziecku podaż wszystkich niezbędnych do prawidłowego rozwoju składników odżywczych, rezerwy matki mogą zostać szybko wyczerpane. Dlatego też matki karmiące piersią i przyjmujące semaglutyn powinny być ściśle monitorowane pod kątem spełniania zaleceń dotyczących dobowego spożycia dobrze zbilansowanych posiłków. Negatywny wpływ przyrostu masy ciała w trakcie i po ciąży na zdrowie fizyczne i psychiczne jest dobrze udokumentowany. Spożycie składników odżywczych

przez osoby karmiące piersią, które rozważają stosowanie semaglutynu, powinno być ściśle monitorowane, a matka i dziecko mogą rozważyć codzienne przyjmowanie multiwitamin poporodowych, aby upewnić się, że spełniają wymagania żywieniowe wspomagające laktację i rozwój.

Ważnym zagadnieniem, które należy mieć na uwadze są interakcje analogów GLP-1. Ważne jest, aby zarówno lekarz jak i farmaceuta dokładnie monitorowali wszystkie stosowane przez pacjenta leki, suplementy diety, albowiem wczesne wykrycie interakcji jest kluczowe dla bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Analogi GLP-1 mają mały potencjał interakcji farmakokinetycznych związanych z enzymami cytochromu P450 oraz na etapie wiązania z białkami osocza. Inkretynomimetyki powodują opóźnienie opróżniania żołądka, co może wpływać na tempo wchłaniania niektórych substancji leczniczych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ leki te mogą dłużej pozostawać w żołądku, co może powodować wzrost ekspozycji ustrojowej na dany lek.(39) Interakcje były badane tylko w grupie dorosłych pacjentów i oto ich wyniki:

- ✓ analogi GLP-1 nie wpływają na wchłanianie jednocześnie stosowanych leków (badania nie wykazały żadnego istotnego klinicznie opóźnionego wchłaniania)
 - ✓ przy jednoczesnym stosowaniu leków z grupy antagonistów witaminy K (VKA) zaleca się częstsze monitorowanie INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) - zaobserwowano obniżenie jego wartości
 - ✓ jednoczesne stosowanie insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych z grupy pochodnych sulfonilomocznika i analogów GLP-1 zwiększa ryzyko hipoglikemii, dlatego należy dostosować dawkę insuliny i leków doustnych
 - ✓ po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg paracetamolu, c_{max} paracetamolu zmniejszyło się o 31%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się o 15 min. Ponieważ może to wpływać na tempo i ilość wchłoniętego paracetamolu z przewodu pokarmowego, zaleca się zachowanie odstępu 4-5h pomiędzy przyjęciem paracetamolu i analogu GLP-1 (takie postępowanie zmniejsza też ryzyko obniżenia skuteczności tych leków)
 - ✓ chlormadynon/dezogestrel - mogą powodować wzrost stężenia glukozy we krwi i zmniejszeniem skuteczności terapii analogami GLP-1, dlatego dawki analogów powinny być zwiększone, a stężenie glukozy powinno być regularnie kontrolowane.
- (34)
- ✓ połączenie alkoholu etylowego i analogów GLP-1 prowadzi do mniejszej utraty masy ciała. Wynika to z wpływu etanolu na regulację apetytu i wzrost uczucia głodu, tym

samym do wzrostu ilości przyjmowanych kalorii, a to w połączeniu z jego „pustymi kaloriami” negatywnie wpływa na masę ciała

- ✓ atorwastatyna - nie zmieniała się całkowita ekspozycja na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki 40 mg, $c_{\max}$ atorwastatyny zmniejszyło się o 38%, natomiast średnia wartość $t_{\max}$ zwiększyła się z 1 h do 3 h. Przy jednoczesnym stosowaniu analogów GLP nie ma konieczności dostosowywania dawki statyny
- ✓ gryzeofulwina - nie zmieniała się całkowita ekspozycja na gryzeofulwinę po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, $c_{\max}$ gryzeofulwiny zwiększyło się o 37%, natomiast średnia wartość $t_{\max}$ nie uległa zmianie; a zatem nie ma konieczności dostosowywania jej dawki w przypadku jednoczesnego stosowania leków
- ✓ digoksyna - podanie pojedynczej dawki 1 mg digoksyny jednocześnie z analogiem GLP-1 skutkowało zmniejszeniem wartości AUC digoksyny o 16%, $c_{\max}$ zmniejszyło się o 31%, a średnia wartość $t_{\max}$ zwiększyła się z 1 h do 1,5 h; dane te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny
- ✓ lizynopryl - podanie pojedynczej dawki 20 mg lizynoprylu jednocześnie z liraglutylem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC lizynoprylu o 15%, $c_{\max}$ zmniejszyło się o 27%, a średnia wartość $t_{\max}$ zwiększyła się z 6 h do 8 h; nie ma konieczności dostosowywania dawki lizynoprylu
- ✓ doustne środki antykoncepcyjne - liraglutyl, po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego, zmniejszał wartość $c_{\max}$ etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13%, zaś wartość $t_{\max}$ obu substancji zwiększał o 1,5 h. Brak klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno etynyloestradiolu, jak i lewonorgestrelu. Działanie środka antykoncepcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z liraglutylem nie powinno zatem ulec osłabieniu.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w maju 2022 dokonała rejestracji kolejnego preparatu do leczenia cukrzycy typu II jako leku uzupełniającego dietę o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej. To Tirzepatyd (MOUNJARO), który w Polsce ma dodatkowe wskazanie- to kontrola masy ciała u osób z BMI > 30 kg/m². Jest to syntetyczny peptyd, składający się z 39 aminokwasów, który wykazuje powinowactwo do receptora GLP-1 i receptora GIP- jest agonistą tych receptorów. Tirzepatyd określany jest jako twinkretyna, będąca pochodną oksyntomoduliny - hormonu wydzielanego przez komórki endokrynne przewodu pokarmowego odpowiedzi na pokarm, który działa przez receptory dla GLP-1 i glukagonu. Fragment łączący się z receptorem dla glukagonu odpowiada za

zwiększenie wydatku energetycznego komórek, jednakże glukagon zwiększa stężenie glukozy we krwi, dlatego ważny jest komponent łączący się z receptorem GLP-1, który zmniejsza działanie hiperglikemiczne. Zmiana w budowie chemicznej tego związku związana z dodaniem grupy funkcyjnej spowodowała wydłużenie czasu działania, przez co lek może być stosowany raz w tygodniu. (27) Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także na adipocytach. Ponadto zarówno receptory GIP, jak i GLP-1 wykazują ekspresję w obszarach mózgu ważnych w regulacji łaknienia. Tirzepatyd zwiększa wrażliwość komórek β trzustki na glukozę. Nasila wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie w sposób zależny od stężenia glukozy. Tirzepatyd powoduje obniżenie stężenia glukagonu na czczo i po posiłku w sposób zależny od poziomu glukozy. Leczenie rozpoczyna się od dawki 2,5 mg raz w tygodniu. Lek podaje się o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami. Ponieważ tirzepatyd opóźnia opróżnianie żołądka, może mieć wpływ na wchłanianie innych leków. Działanie to powoduje zmniejszenie wartości C_{max} i wydłużenie T_{max} i jest to najwyraźniej zaznaczone w momencie rozpoczęcia terapii tirzepatydem. (32)

Najnowsze dane dotyczące tirzepatydu pochodzą z wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania SURMOUNT-1, w którym udział wzięło 2539 uczestników(28). Były to osoby otyłe lub z nadwagą ($BMI > 30$ lub > 27) oraz co najmniej jedną chorobą współistniejącą, lecz nie cukrzycą. Uczestnikom podawano raz w tygodniu 5, 10 lub 15 mg tirzepatydu lub placebo przez okres 18 miesięcy. Punktem końcowym badania była zmiana masy ciała względem masy początkowej oraz przynajmniej 5% jest uważana za minimum powodujące klinicznie istotną poprawę zdrowia metabolicznego. Wyniki badań były bardzo obiecujące. U przyjmujących dawkę 5 mg zaobserwowano redukcję masy ciała o 16 %, 21,4 % w następstwie stosowania dawki 10 mg i aż 22,5 % u przyjmujących dawkę 15 mg. W grupie przyjmującej placebo spadek masy ciała wyniósł zaledwie 2,4 %. Dodatkowym zaobserwowanym efektem stosowania tirzepatydu była poprawa wyników badań w zakresie czynników sercowo-naczyniowych (tirzepatyd poprawia ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi przy neutralnym wpływie na ryzyko wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej, udaru mózgu, migotania przedsionków i zakrzepicy żył głębokich, obniża poziom LDL (lipoproteiny o małej gęstości) i TG (trójglicerydy), obniża stężenie CRP (białko C - reaktywne wytwarzane przez wątrobę). (29, 36) W kolejnym badaniu porównywano skuteczność semaglutydu w dawce 1 mg i tirzepatydu w dawkach 5,10 i 15 mg. Jednym z punktów końcowych badania była redukcja masy ciała. Po 40 tygodniach obserwacji

spadek masy ciała w grupie przyjmującej semaglutyd wyniósł 5,7 kg, w grupie otrzymującej tirzepatyd wyniósł odpowiednio 7,6 kg, 9,3 kg i 11,2 kg. Przynajmniej 5 % spadek masy ciała osiągnięto u 65-80 % przyjmujących tirzepatyd oraz u 54 % pacjentów przyjmujących semaglutyd. Tirzepatyd okazał się lekiem skuteczniejszym we wszystkich dawkach w redukcji masy ciała w porównaniu z semaglutydem. (30) Odstawienie tirzepatydu pacjentom z nadwagą lub otyłością doprowadziło do ponownego przyrostu utraconej masy ciała. Natomiast kontynuacja terapii utrzymała, a nawet zwiększyła początkową redukcję masy ciała. (37)

Tirzepatyd zmniejsza epizody bezdechu sennego. Wyniki opublikowane w New England Journal of Medicine wskazują, że blisko 60 % chorych stosujących tirzepatyd zauważyło zmniejszoną liczbę epizodów bezdechu sennego. W badaniu przeprowadzonym przez naukowców Uniwersytetu Kalifornijskiego udział wzięło 469 pacjentów zmagających się z obturacyjnym bezdechem sennym i otyłością, a średnia wartość BMI w grupie badanych wynosiła 39,0 kg/m². 235 uczestników badania korzystało dodatkowo z aparatu CPAP, który wspomaga sen poprzez podawanie tlenu. Podczas badania, które trwało 52 tygodnie, pacjenci otrzymywali maksymalną tolerowaną dawkę tirzepatydu - początkowo była to dawka 10 mg, potem 15 mg. Badanie było przeprowadzone z podwójnie ślepą próbą- połowa uczestników otrzymywała placebo. Oprócz oceny bezdechu sennego, oceniano także spadek masy ciała. Wyniki badania jednoznacznie wskazały, że u pacjentów otrzymujących tirzepatyd znacząco zmniejszyła się liczba epizodów bezdechu sennego (w przeliczeniu na jedną godzinę snu). Średnia liczba epizodów zmniejszyła się o 58,7% u osób stosujących lek, w grupie placebo uzyskano wynik zaledwie 3%. Badanie wykazało także, że stosowanie tego analogu doprowadziło do spadku masy ciała, obniżenia ciśnienia tętniczego i obciążenia hipoksyjnego. Obturacyjny bezdech senny jest ściśle związany z otyłością, jednak nie można podać w jaki sposób tirzepatyd wpływa na liczbę epizodów bezdechu.(38)

Profil bezpieczeństwa tirzepatydu jest podobny do innych leków grupy inkretynomimetyków stosowanych w leczeniu otyłości. Podczas badań klinicznych III fazy kontrolowanych placebo zaobserwowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, wyprysk, zapalenie skóry), zaburzenia związane z pęcherzykiem żółciowym, zaburzenia immunologiczne (przeciwciała przeciwleukowe skierowane przeciwko działaniu tirzepatydu na receptory GIP i GLP-1, przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko naturalnemu GIP i GLP-1), zaburzenia częstości akcji serca (wzrost częstości akcji serca o 3 do 5 uderzeń na minutę , wydłużenie odcinka PR), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd), wzrost stężenia enzymów trzustkowych (amylazy, lipazy) objawy żołądkowo-

jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie, które może pogorszyć funkcje nerek), spadek apetytu. Częstość występowania działań niepożądanych jest zależna od zastosowanej dawki leku, ma charakter przejściowy, występuje najczęściej w czasie zwiększania dawki leku i zmniejsza się w miarę upływu czasu, a ich nasilenie jest od łagodnego do umiarkowanego. (12,13,14,31)

Podczas sesji naukowych American Heart Association (AHA) 2024 w Chicago przedstawiono wyniki badań SUMMIT (badanie objęło 731 dorosłych pacjentów (w wieku powyżej 40 lat z niewydolnością serca i BMI wynoszącym co najmniej 30 kg/m², a wszyscy uczestnicy mieli frakcję wyrzutową na poziomie 50% lub więcej), które pokazały, że uczestnicy przyjmujący tirzepatyd w ciągu dwóch lat odnotowali znaczną utratę masy ciała, poprawę ogólnego stanu zdrowia oraz zwiększoną tolerancję wysiłku fizycznego. To badanie jako pierwsze wykazało, że farmakoterapia może zmienić przebieg kliniczny niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową u pacjentów z otyłością. Tirzepatyd zmniejszył ryzyko pogorszenia niewydolności serca i zdarzeń sercowo-naczyniowych o 46% w porównaniu z placebo. Pogorszenie niewydolności serca wystąpiło u 8% pacjentów w grupie tirzepatyd w porównaniu z 14,2% w grupie placebo. Zgony z powodów sercowo-naczyniowych to 15 przypadków w obu grupach. Przy czym większość zgonów nie była poprzedzona pogorszeniem niewydolności serca. Doszło także do zmniejszenia stanów zapalnych. Poziom białka C-reaktywnego (CRP), które jest głównym markerem stanu zapalnego, zmniejszył się średnio o 32,9% w grupie osób przyjmujących tirzepatyd. To wskazuje na mniejsze nasilenie ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Tirzepatyd okazał się też kompatybilny z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, takimi jak: antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon) czy inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) tzw. flozyny.(45)

W świecie nauki pojawiają się też nowe dowody sugerujące, że te tak bardzo popularne obecnie leki mogą wpływać na mechanizm uzależniania się od alkoholu etylowego. Przeprowadzanych było wiele badań, których wyniki sugerują, że leki takie jak semaglutyd, liraglutyd mogą działać w leczeniu alkoholizmu. Nowy przegląd systematyczny przeprowadzony w Wielkiej Brytanii i opublikowany 14 listopada 2024 w czasopiśmie eClinical-Medicine wzmacnia tę tezę. Wyniki pokazują, że ta grupa leków przeciwcukrzycowych może znacznie zmniejszać spożycie etanolu, prawdopodobnie poprzez oddziaływanie na ośrodek nagrody w mózgu. Celem najnowszego przeglądu systematycznego była ocena, czy analogi GLP-1 faktycznie zmniejszają jego spożycie i jakie może mieć to

znaczenie w praktyce. Naukowcy mieli też na celu zbadanie i przeanalizowanie mechanizmów, przez które te leki mogą wpływać na zachowania związane z alkoholem etylowym. W przeglądzie systematycznym wzięto pod uwagę wyniki sześciu wcześniejszych badań przeprowadzonych przed sierpniem tego roku. Objęły one łącznie ponad 88 tys. osób (średnia wieku wynosiła 50 lat) z których około 44% przyjmowało analogi GLP-1. Analizowano, czy stosowanie analogów GLP-1 wpłynęło na częstość spożywania alkoholu etylowego, problemy zdrowotne związane z jego stosowaniem, wizyty w szpitalach oraz na reakcje mózgu na bodźce wywołane jego spożyciem. W jednym z badań wykazano, że stosowanie analogu GLP-1 przez sześć miesięcy wiązało się z ograniczeniem spożycia alkoholu etylowego u osób otyłych (BMI powyżej 30). Inne badanie wykazało, że osoby przyjmujące analog były o 29% bardziej skłonne do ograniczenia jego spożycia w porównaniu do osób przyjmujących placebo. Naukowcy zauważyli, że badania obrazowe mózgu wskazały na zmniejszoną aktywację ośrodka nagrody w odpowiedzi na bodźce powodowane etanolem u osób przyjmujących analogi GLP-1. To pozwoliło wyciągnąć wnioski, że leki te prawdopodobnie modulują szlaki nerwowe układu nagrody w mózgu. Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wydaje się być obiecujące w ograniczaniu spożycia alkoholu etylowego, szczególnie u osób otyłych. Autorzy badania podkreślają jednak, że wyniki były jeszcze zbyt zróżnicowane, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Potrzeba bardziej szczegółowych, dobrze zaplanowanych i długoterminowych badań, aby potwierdzić te ustalenia i wyjaśnić mechanizmy leżące u ich podstaw. Odkrycia sugerują, że w przyszłości analogi GLP-1 mogłyby stać się nowym potencjalnym sposobem w przypadku nadmiernego spożycia etanolu, co z kolei mogłoby prowadzić do zmniejszenia liczby zgonów związanych z jego nadużywaniem. (46,47,48,49)

PODSUMOWANIE

Ze względu na istotny problem otyłości na świecie, która osiągnęła już skalę epidemii oraz niewystarczającą skuteczność niskokalorycznej diety i aktywności fizycznej, uzasadnione jest wspomaganie leczenia otyłości metodami farmakologicznymi. Nowe leki zarejestrowane do leczenia tego schorzenia są nadzieją na poprawę efektywności terapii, uzyskania istotnej klinicznie redukcji masy ciała, zapobiegania i hamowania rozwoju groźnych powikłań. Pamiętać należy, że są one uzupełnieniem diety i aktywności fizycznej. Wymienione preparaty obniżają masę ciała, pomagają utrzymać uzyskany spadek, wymagają jednak monitorowania działań niepożądanych. Celem zbadania ich bezpieczeństwa, oceny ryzyka i korzyści,

kontynuowane są badania w poszczególnych populacjach, zwłaszcza u dzieci, pacjentów geriatrycznych, z chorobami układu krążenia. Doniesienia naukowe ostatnich lat pozwalają spojrzeć na otyłość jak na inne choroby przewlekłe oraz uznać farmakoterapię nowymi lekami o wysokim profilu bezpieczeństwa, za podstawę całościowego leczenia otyłości.

LITERATURA

1. Interna Szczeklika 2023 r.
2. Opieka farmaceutyczna: cukrzyca z perspektywy farmaceuty
3. Muller TD, Finon B et al. Glucacon- like peptide1 (GLP-1) Mol Metab 2019 Dec; 30: 72-130
4. Medycyna Praktyczna 23.02.2021 praca zbiorowa: Rozpoznanie i leczenie otyłości. Omówienie zasad postępowania zgodnie z aktualnymi wytycznymi
5. Farmakoterapia we wspomaganiu leczenia otyłości- aktualnie stosowane leki i nowe badania kliniczne. Praca zbiorowa: lek. M.Biedroń, dr n.med. M.Haberka, lek. J.Wróblewska-Bałys, prof. M.Olszanecka-Glinianowicz
6. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, wsp. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study Lancet 2009; 374:1606-16
7. 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
8. Kadouh H, Chedid V, Halavi H, et al. Analogs modulates appetite, taste preference, gut hormones and regional body fat stores in adults with obesity J Clin Endocrinol Metab. 2020 May; 105(5): 1552-63
9. Farmakologiczne leczenie otyłości, G.Anglost, K.Dominiak, K. Dettlaff Terapia i leki, tom 78, nr 11/2022
10. US Food and Drug Administration Home Page FDA approves Bellviq to treat some overweight or obesity in adults, 31.03.2016
11. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice Postgrad Med 2022 Jan; 134(1):14-19
12. Gibbons C, Blundell J, et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type II diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021; 23(2): 581-588

13. Hughes S, Neumiller JJ Oral semaglutide, Clin Diabetes 2020; 38(1): 109-111
14. Cigberella A, Busetto I, Vettor R Pharmacotherapy of obesity: An update Pharmacol. Res. 2021; 169: 105649
15. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2,4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP Trials 1 to 5; Obesity(Silver Spring) 2020; 28(6):1050-1061
16. Alruwaili H, Denastoni B, Le Roux CW Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity Clin. Pharmacol. 2021; 13: 53-60
17. Chao AM, Tronieri IS, Amaro A, Wadden TA Semaglutide for the treatment of obesity Trends Cardiovasc Med. 2021
18. Wilding JPH, Batterham RI, Calanna S et al. STEP 1 Study Group One- weekly semaglutide in adults with overweight or obesity N Engl J med. 2012; 384(11): 989-1002
19. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK et al. STEP 2 Study Group Semaglutide 2,4 mg once a week in adults with overweight or obesity and type II diabetes: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet 2021; 397(10278): 971-984
20. Wadden TA, Bailey TS, Billing LK, et al. STEP 3: Effects of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. JAMA 2021; 325(14): 1403-1413
21. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomized, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging phase 2 trial. Lancet 2018; 392(10148): 637-649
22. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1,0 mg vs once- daily liraglutide 1,2 mg as add- onto 1-3 oral antidiabetes drugs in subjects with type II diabetes Diabetes Metab. 2020; 46(2): 100-109
23. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U et al. STEP 8: Effect of weekly s.c. Semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes JAMA 2022; 327(2): 138-150
24. Wegovy approved in the US for cardiovascular risk reduction in people with overweight or obesity and established cardiovascular disease. March 8, 2024 Novo Nordisk
25. FDA Approves first treatment to reduce risk of serious heart problems specifically in adults with obesity or overweight.

26. CHPL Wegovy
27. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. A novel dual GIP and GLP-1 agonist for the treatment of type II diabetes mellitus *Mol Metab.* 2018 Dec
28. Medscape
29. Jastreboff AM, Aronune Lj, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once-weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022; Jul 21 387(3): 205-216
30. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type II diabetes *N Engl J Med.* 2021 Aug; 385(6): 503-515
31. Deng Y, Park A, Zhu L, et al. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022; 13:20406223221108064
32. CHPL Mounjaro
33. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości 2022
34. Medycyna Praktyczna Trujillo J. Safety and tolerability of once- weekly GLP-1 agonists in type II diabetes, 2020
35. Farmakoterapia choroby otyłościowej. Otyłość i jej powikłania . Praktyczne zalecenia diagnostycznei terapeutyczne. Bogdański P., Szulińska M., PZWL, 2021 (299-345)
36. *Am J Cardiovasc* , 05.2024
37. Aronne LJ, Horn DB, Murhy MA i wsp., SURMOUNT-4, *JAMA* 2024, 331(1)
38. *New England Journal of Medicine*, R.Grunstein, A. Malhotra, I. Fietze, T.Weaver I wsp., 21.06.2024
39. Aptekarz.pl, 24.05.2024
40. Lessen R., Kavanagh K., Stanowisko Akademii Żywienia i Dietetyki. Promowanie i wspieranie karmienia piersią. *J.Acad.Natur. Diet.*, 2015
41. Rooney BL, Schomberger CW- Nadmierny przyrost masy ciała w ciąży i długotrwała otyłość: dekada później. *Obstet. Gynecol.* 2002
42. Gunderson, EP; Abrams, B.; Selvin, S. Względne znaczenie przyrostu masy ciała w okresie ciąży i cech matki związanych z ryzykiem wystąpienia nadwagi po ciąży. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2000** , 24 , 1660–1668.
43. Schueler, J.; Alexander, B.; Hart, AM; Austin, K.; Enette Larson-Meyer, D. Obecność i dynamika leptyny, GLP-1 i PYY w mleku kobiecym na wczesnym etapie połogu. *Otyłość* **2013** , 21 , 1451–1458.

44. Larson-Meyer, DE; Schueler, J.; Kyle, E.; Austin, KJ; Hart, AM; Alexander, BM
Hormony regulujące apetyt w mleku ludzkim: prawdopodobny czynnik biologiczny w
redukcji ryzyka otyłości? *J. Hum. Lact.* **2021** , 37 , 603–614.
45. www.pharmacytimes.com/view/aha-2024-tirzepatide-lowers-risk-of-worsening-heart-failure-cvd-death-in-adults-with-obesity
46. Subhani, Mohsan et al.: Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists
use and change in alcohol consumption: a systematic review. *eClinicalMedicine*,
Volume 0, Issue 0, 102920
47. Eren-Yazicioglu CY, Yigit A, Dogruoz RE, Yapici-Eser H. Can GLP-1 Be a Target for
Reward System Related Disorders? A Qualitative Synthesis and Systematic Review
Analysis of Studies on Palatable Food, Drugs of Abuse, and Alcohol. *Front Behav
Neurosci.* 2021 Jan 18;14:614884.
48. [www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00499-1](http://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00499-1)
49. www.drugs.com/news/more-evidence-glp-1-meds-curb-alcohol-abuse-122381
50. <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/17/2886>