

ORŁOWSKI, Władysław, MERKISZ, Konrad, ZDUN, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, WALCZAK, Patrycja, NEMECZEK, Sylwia, GRZYBOWSKI, Jakub, MARCINIAK, Agnieszka, JASKUŁA, Karolina & GRZYWNA, Natalia. GLP-1 agonists in treatment of obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):229-234. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.033> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41396> <https://zenodo.org/record/7502127>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 14.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 03.01.2023.

GLP - 1 agonists in treatment of obesity

Władysław Orłowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8191-2102>

Konrad Merkiś

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-3533-2967>

Sylwia Zdun

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5359-3618>

Klaudia Walczak

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5156-2260>

Patrycja Walczak

Student of Medical University in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-4151-9170>

Sylwia Nemeček

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2936-1822>

Jakub Grzybowski

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-2110-7304>

Agnieszka Marciniak

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-3158-8842>

Karolina Jaskuła

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0002-0040-4545>

Natalia Grzywna

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-9132-5326>

Abstract

Background: Obesity is a major problem nowadays. It has correlation with metabolic and cardiovascular diseases. Due to that it is very important to diagnose and treat obesity properly.

Objective: The purpose of our work is to show effectiveness of GLP1 agonist in treating obesity.

Method: A literature review was conducted in PubMed database using the key words: „Semaglutide obesity” „Tirzepatide obesity” „Liraglutide obesity” „obesity”.

Results: Using particular drug in addition to lifestyle modification appears to be more effective than using placebo with lifestyle modification.

Conclusions: Trials showed effectiveness of GLP1 analogs in treatment of obesity. These drugs might be a future of managing with obesity, but we do not know yet how long lasting is the effect of these drugs. The upcoming years will bring us more trials, but in this moment we can say that they have a lot of potential.

Keywords : obesity, semaglutide, liraglutide, tirzepatide

Wstęp

Otyłość według WHO jest nieprawidłowym i nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które stanowi zagrożenie dla życia. Rozpoznanie polega na wyliczeniu BMI, czyli ilorazu masy ciała (w kg) i kwadratu wzrostu osoby badanej (w metrach). Wynik od 30 do 34.9 oznacza otyłość I stopnia, od 35 do 39.9 otyłość II stopnia, a powyżej 40 otyłość III stopnia. Innym parametrem jest wskaźnik talia-biodra (WHR), który jest ilorazem pomiarów obwodu talii (cm) oraz bioder (cm). Używając WHR otyłość możemy rozpoznać gdy wynosi >0.85 u kobiet i >0.9 u mężczyzn. Jest czynnikiem ryzyka między innymi cukrzycy, nadciśnienia oraz chorób sercowo naczyniowych. Zgodnie z danymi WHO z 2016 roku na całym świecie jest około 2 miliardów osób cierpiących na nadwagę i około 650 milionów na otyłość. W samej Polsce jest około 8 milionów osób otyłych. W związku z tak dużym rozpowszechnieniem otyłości oraz tak poważnymi powikłaniami choroby, jaką jest otyłość konieczne jest jej rozpoznawanie i wdrażanie leczenia. Obecnie najważniejszymi metodami leczenia jest zmiana stylu życia. Wiąże się to zarówno z wdrożeniem wysiłku fizycznego oraz zastosowaniem odpowiedniej diety. W leczeniu otyłości III stopnia możliwa jest również chirurgia bariatryczna. Dowiedziono, że ta metoda powoduje znaczną utratę masy ciała w ciągu roku. [1]. Ostatnio jednak pojawiają się nowe możliwości w leczeniu otyłości, takie jak nowoczesne leki przeciwcukrzycowe - analogi GLP 1. Wśród nich takie zastosowanie znalazły Liraglutyd, semaglutyd oraz tirzepatyd.

Semaglutyd

Jest to analog GLP 1, który w Polsce zarejestrowany jest jako lek stosowany w cukrzycy typu 2 zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji metforminy) lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Jego działanie polega na łączeniu się wybiórczo z receptorem GLP 1, dzięki czemu działa w zakresie kontrolowania łaknienia, stężenia glukozy i czynności układu sercowo - naczyniowego. [2]

Badania kliniczne wskazują, że oprócz leczenia cukrzycy może mieć zastosowanie w leczeniu otyłości i pomagać w utracie masy ciała. Jednym z nich jest badanie Step. Była to podwójnie ślepa próba, w której brało udział 1961 osób dorosłych charakteryzujących się BMI powyżej 30 (lub 27 z przynajmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z wagą). Warto zaznaczyć, że czynnikiem wykluczającym z badania była cukrzyca. Osoby badane podzielono na dwie grupy, z których jedna przyjmowała semaglutyd podskórnie raz w tygodniu w dawce 2.4 mg. Druga część badanych otrzymywała placebo. W obydwu grupach zastosowano zmianę stylu życia. Badanie trwało 68 tygodni, a pierwotnym punktem końcowym badania była procentowa zmiana masy ciała, która miała wynosić przynajmniej 5%.

Po 68 tygodniach badania zanotowano średni spadek masy ciała o 14.9% w grupie leczonej semaglutylem oraz spadek o 2.4% w grupie z placebo. Co więcej w grupie z semaglutylem zaobserwowano większy udział procentowy osób, których waga spadła o 5% (86.4% vs 31.5%); o 10% (69.1% vs 12.0%); o 15% lub więcej (50.5% vs 4.9%). Spadek masy ciała w grupie z semaglutylem wyniósł średnio 15.3 kg oraz 2.6 kg w grupie placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i biegunka. W grupie z semaglutylem więcej badanych zrezygnowało z badania z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (4.5% vs 0.8%). [3]

Tabela 1. Skuteczność semaglutynu vs. Placebo [3]

	Semaglutyn	Placebo
Spadek masy ciała o przynajmniej 5%	86.4% badanych	31.5% badanych
Spadek masy ciała o przynajmniej 10%	69.1% badanych	12.0% badanych
Spadek masy ciała o przynajmniej 15%	50.5% badanych	4.9% badanych
Średni procentowy spadek masy ciała	14.9%	14.9%
Średni spadek masy ciała w kg	15.3 kg	2.6 kg

W innym badaniu porównano skuteczność semaglutynu, placebo i liraglutynu (inny lek z grupy agonistów GLP1). Była to podwójnie ślepa, randomizowana próba, w której udział wzięło 7 grup (osoby przynajmniej osiemnastoletnie bez cukrzycy z BMI przynajmniej 30 kg/m²). Pierwsze 5 grup przyjmowało semaglutyn w dawce odpowiednio 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 i 0.4mg (początkowo 0.05mg/dzień i stopniowo zwiększano dawkę). Szósta grupa przyjmowała liraglutyn w dawce 3 mg (początkowo 0.6 mg/dzień, która zwiększana była o 0.6mg co tydzień). Ostatnia grupa przyjmowała placebo. Wszystkie podawane były raz dziennie podskórnie. Punktem końcowym była utrata masy ciała w 52 tygodniu. W badaniu wzięło udział 957 osób, z czego 136 przyjmowało placebo. Reszta otrzymywała lek. Średnia wieku wynosiła 47 lat, wagi 111.5 kg a BMI 39.3 kg/m². Po 52 tygodniach badania udało się zważyć 93% badanych.

Wyniki

Po 52 tygodniach badania udało się uzyskać wyniki, które wskazywały na skuteczność semaglutynu i liraglutynu w porównaniu do placebo. W grupie z placebo średni procentowy spadek masy ciała wyniósł 2.3%, a w grupach z semaglutynem między 6 a 13.8%. Liraglutyn spowodował spadek masy ciała w tej grupie o średnio 7.8%. Co więcej w grupie z placebo spadek masy ciała o przynajmniej 10% zaobserwowano u 1 na 10 osób, tymczasem u osób przyjmujących semaglutyn od 37 do 56%.

Jeśli chodzi o działania niepożądane występowały głównie objawy ze strony układu pokarmowego (głównie nudności), które były już zaobserwowane podczas używania agonistów GLP1. [5]

Tabela 2. Skuteczność semaglutynu i liraglutynu vs. Placebo [5]

	Placebo	Liraglutyn	Semaglutyn 0.05 mg	Semaglutyn 0.1 mg	Semaglutyn 0.2mg	Semaglutyn 0.3 mg	Semaglutyn 0.4mg
Średni procentowy spadek masy ciała	2.3%	7.8%	6%	8.6%	11.6%	11.2%	13.8%
Spadek masy ciała o przynajmniej 10%	10% badanych			37% badanych			65% badanych

Tirzepatyd

Jest agonistą receptora dla GIP i GLP1. Jest lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Obecnie nie jest stosowany w Polsce, a w Stanach Zjednoczonych Ameryki został zatwierdzony do użytku 13 maja 2022. Podawany jest w formie zastrzyków podskórnych raz w tygodniu. Podobnie do semaglutynu również posiada właściwości, które mogą wspomóc redukcję masy ciała.

W badaniu klinicznym starano się potwierdzić to działania. Była to podwójnie ślepa randomizowana próba. Brało w niej udział 2539 osób dorosłych z BMI wynoszącym przynajmniej 30 (lub 27 w przypadku współistnienia przynajmniej jednego schorzenia związanego z otyłością wykluczając cukrzycę). Grupę badanych podzielono na 4 równe części. Jedna z nich przyjmowała placebo, a reszta różne dawki tirzepatynu. Było to 5,10

oraz 15 mg leku. Lek i placebo były podawane raz w tygodniu podskórnie przez 72 tygodnie włączając 20 tygodniu okresu, kiedy zwiększano podawaną dawkę. Punktem końcowym badania była zarówno procentowa zmiana masy w stosunku to punktu wyjścia oraz spadek masy ciała o przynajmniej 5%.

Wyniki

Na początku średnia masa ciała wynosiła 104.8 kg, a średnie BMI 38. Aż 94.5% uczestników miało BMI wynoszące przynajmniej 30. Średnia procentowa zmiana masy ciała po 72 tygodniach badania wyniosła 15% dla grupy z dawką 5mg, 19.5% dla grupy 10mg, 20.9% w grupie z dawką 15 mg oraz 3.1% w grupie z placebo. Udział osób, które straciły przynajmniej 5% masy ciała wyrażony w procentach wynosi odpowiednio 85%, 89%, 91% dla grup 5,10, 15 mg leku. W grupie z placebo 35% osób zrzuciło przynajmniej 5% masy ciała. 50% osób w grupie 10 mg zmniejszyło swoją masę ciała o przynajmniej 20%, a w grupie 15 mg ten udział wyniósł 57%. W grupie z placebo tylko 3% osób udało się osiągnąć ten efekt. Oprócz samej redukcji masy ciała zaobserwowano poprawę we wszystkich wynikach badań sprzed badania. Działaniami niepożądanymi wywołanymi przez tirzepatyd były głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Oceniane były jako łagodne i umiarkowane. Przez działania niepożądane część z badanych zrezygnowała z kontynuacji w badaniu. Było to odpowiednio 4.3%, 7.1%, 6.2% i 2.6 dla grup 5,10,15 i placebo. [4]

Tabela 3. Skuteczność tirzepatytu vs. Placebo [4]

	Placebo	Tirzepatyd 5mg	Tirzepatyd 10mg	Tirzepatyd 15 mg
Spadek masy ciała o przynajmniej 5%	35% badanych	85% badanych	89% badanych	91% badanych
Spadek masy ciała o przynajmniej 20%	3% badanych		50% badanych	57% badanych

Liraglutyd

Kolejnym lekiem z grupy analogów GLP1 jest liraglutyd i również wykazuje działanie wspomagające obniżenie masy ciała. Co ciekawe, w przypadku tego preparatu przeprowadzono badanie na młodzieży w wieku 12-18 lat, co daje nadzieje na lek, który można stosować również w tej grupie wiekowej.

W badaniu wzięło udział 251 uczestników, z czego 125 przyjmowało liraglutyd. Wybrano osoby, dla których sama zmiana stylu życia była nie wystarczająca do spadku masy ciała. Badanie trwało 56 tygodni, po których nastąpił 26 tygodniowy okres, w którym badano pacjentów po zaprzestaniu przyjmowania leku. Zarówno liraglutyd, jak i placebo były podawane raz w tygodniu podskórnie. Lek był podawany w dawce 3 mg. Podaży preparatów towarzyszyła zmiana stylu życia. Celem badania było uzyskanie spadku wartości BMI .

Wyniki

Liraglutyd okazał się skuteczniejszy zarówno jeśli chodzi o BMI jak i o średnią masę ciała. Wśród osób badanych 51 ze 113 przyjmujących lek (43.3%) obniżyło BMI o przynajmniej 5%, a 33 z 113 (26.1%) obniżyła BMI o przynajmniej 10%. W grupie z placebo spadek BMI o przynajmniej 5% osiągnęło 20 na 105 badanych (18.7%), a o przynajmniej 10% 9 z 105 (8.1%). Osoba przyjmująca liraglutyd obniżyła masę ciała o średnio 4,5 kg więcej i o 5.01 punktu procentowego niż badani z grupy kontrolnej.

W drugim etapie badania w grupie badawczej zaobserwowano większy wzrost wartości BMI. Również w tej grupie częściej występowały działania niepożądane z układu żołądkowo-jelitowego (64.8% w przypadku liraglutytu i 46% w przypadku placebo). 13 osób doświadczyło działań niepożądanych, które zmusiły je do wycofania się z badania (wszystkie osoby z grupy badawczej). [6]

Tabela 4. Skuteczność liraglutytu vs. Placebo w grupie niepełnoletniej. [6]

	Liraglutyd	Placebo
Spadek masy ciała o przynajmniej 5%	43.3% badanych	18.7% badanych
Spadek masy ciała o przynajmniej 10%	26.1% badanych	8.1% badanych

Liraglutyd był również badany w w grupie osób dorosłych. W tym badaniu wzięło udział 3731 pacjentów (bez cukrzycy typu 2, z BMI przynajmniej 30 lub 27 z współistniejącą dyslipidemia albo nadciśnieniem tętniczym). Utworzono 2 grupy. Pierwsza (2487 osób) przyjmowała 3 mg liraglutynu, druga (1244) przyjmowała placebo. W obu grupach zaordynowano zmianę stylu życia. Średnia wagi wynosiła 106.2±21.4 kg, a BMI 38.3±6.4.

Wyniki

Po 56 tygodniach w grupie z liraglutylem spadek masy ciała wyniósł średnio 8.4±7.3 kg , a w grupie z placebo 2.8±6.5 kg. 63.2% osób z grupy badawczej zrzuciło przynajmniej 5% masy ciała, a 33.1% zmniejszyło swoją masę ciała o przynajmniej 10%. Jeśli chodzi o placebo było to odpowiednio 27.1% i 10.6%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty. [7]

Tabela 5. Skuteczność liyaglutynu vs. Placebo w grupie dorosłej. [7]

	Liraglutyd	Placebo
Spadek masy ciała (kg)	8.4±7.3	2.8±6.5
Spadek masy ciała o przynajmniej 5%	63.2% badanych	27.1% badanych
Spadek masy ciała o przynajmniej 10%	33.1% badanych	10.6% badanych

Podsumowanie

Otyłość jest choroba bardzo rozpowszechnioną na świecie. Z powodu jej powikłań jak i w celu poprawy jakości życia należy ją rozpoznawać i leczyć. Jednym elementem jest zmiana stylu życia, do której możemy zaliczyć wdrożenie aktywności fizycznej oraz zmianę diety. Niestety często to nie wystarcza i należy włączyć leczenie farmakologiczne. Nadzieję dają nam nowoczesne leki, takie jak analogi GLP1. Wymienione wyżej badania wskazują na dużą skuteczność tych leków przy stosunkowo niewielkich działaniach niepożądanych.

Obecnie nie wiemy jak długotrwały będzie efekt leków po zaprzestaniu ich przyjmowania. W chwili obecnej możemy powiedzieć, że są skuteczne w wspomaganium utraty masy ciała. To czy ten efekt będzie długotrwały dowiemy się z badań, które prawdopodobnie będą prowadzone w kolejnych latach.

Źródła:

- Schneider BE, Mun EC. Surgical management of morbid obesity. *Diabetes Care* 2005;28:475-80
- Lotte Bjerre Knudsen , Jesper Lau The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide
- John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D., Salvatore Calanna, Ph.D., Melanie Davies, M.D., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Barbara M. McGowan, M.D., Ph.D., Julio Rosenstock, M.D., Marie T.D. Tran, M.D., Ph.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Koutaro Yokote, M.D., Ph.D., Niels Zeuthen, M.Sc., and Robert F. Kushner, M.D. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity PMID: 33567185 DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
- Ania M. Jastreboff, M.D., Ph.D., Louis J. Aronne, M.D., Nadia N. Ahmad, M.D., M.P.H., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Lisa Connery, M.D., Breno Alves, M.D., Arihiro Kiyosue, M.D., Ph.D., Shuyu Zhang, M.S., Bing Liu, Ph.D., Mathijs C. Bunck, M.D., Ph.D., and Adam Stefanski, M.D., Ph.D. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity PMID: 35658024 DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- Patrick M O'Neil, Andreas L Birkenfeld, Barbara McGowan, Ofri Mosenzon, Sue D Pedersen, Sean Wharton, Charlotte Giwercman Carson, Cecilie Heerdegen Jepsen , Maria Kabisch, John P H Wilding Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. PMID: 30122305 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2
- Aaron S. Kelly, Ph.D., Pernille Auerbach, M.D., Ph.D., Margarita Barrientos-Perez, M.D., Inge Gies, M.D., Ph.D., Paula M. Hale, M.D., Claude Marcus, M.D., Ph.D., Lucy D. Mastrandrea, M.D., Ph.D., Nandana Prabhu, M.Sc., and Silva Arslanian, M.D. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity PMID: 32233338 DOI: 10.1056/NEJMoa1916038

7. Xavier Pi-Sunyer, M.D., Arne Astrup, M.D., D.M.Sc., Ken Fujioka, M.D., Frank Greenway, M.D., Alfredo Halpern, M.D., Michel Krempf, M.D., Ph.D., David C.W. Lau, M.D., Ph.D., Carel W. le Roux, F.R.C.P., Ph.D., Rafael Violante Ortiz, M.D., Christine Bjørn Jensen, M.D., Ph.D., and John P.H. Wilding, D.M. for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management PMID: 26132939 DOI: 10.1056/NEJMoa1411892