

Metelska Aleksandra, Metelski Jakub, Sereda Dominika, Nieścior Hubert. GLP-1 analogs in the treatment of obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):334-342. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.034>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.034>
<https://zenodo.org/record/6969152>

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. 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. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

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: 25.07.2022. Revised: 27.07.2022. Accepted: 06.08.2022.

GLP-1 analogs in the treatment of obesity

Metelska Aleksandra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3166-1296>

metelskaaleksandra@gmail.com

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100,
20-718 Lublin

Metelski Jakub

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-9332>

jakub.metelski@o2.pl

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100,
20-718 Lublin

Sereda Dominika

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4189-1674>

dominika.sereda1902@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Nieścior Hubert

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4709-4396>

hniescior@gmail.com

Medical University of Lublin, Aleje Racławickie 1, 20-059 Lublin

Abstract

Introduction and purpose

Obesity is a chronic disease that causes the development of numerous complications such as cardiovascular disease, cancer and type 2 diabetes. The 2017 global nutrition report showed that 2 billion adults and 41 million children worldwide are overweight or obese. Due to the growing problem of obesity, pharmacotherapy is recommended in patients with BMI ≥ 30 kg / m² or BMI > 27 kg / m² with accompanying risk factors. The aim of the study is to discuss the role of GLP-1 analogues in the treatment of obesity.

Description of the state of knowledge

GLP-1 receptor agonists that were initially related to the treatment of type 2 diabetes are now being used successfully in the treatment of obesity.

The GLP-1 hormone is released from intestinal enteroendocrine cells in response to an increase in glucose levels. Due to the wide neuroanatomical distribution of GLP-1R within the structures of the reward system, it is possible to suppress the need for food intake, which translates into a reduction in the amount of food consumed and a decrease in body weight. The most common side effects associated with the use of GLP-1 analogues include gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea and constipation, which rarely lead to discontinuation of treatment.

Summary

Numerous studies have shown that chronic systemic delivery of GLP-1 agonists led to weight loss and helped to maintain a lower body weight. Reduction in food intake is reported as the main mechanism. Discontinuation of the drug was associated with weight gain.

Key words: glucagon-like peptide-1; obesity; GLP-1 receptor expression; GLP-1R driven food-oriented behaviors

Wstęp

Otyłość jest przewlekłą chorobą powodującą rozwój licznych powikłań, takich jak schorzenia sercowo-naczyniowe, nowotwory czy cukrzyca typu 2 [1].

Na epidemię otyłości w dzisiejszych czasach ma wpływ wiele czynników, zarówno genetycznych, jak i społeczno-ekonomicznych, takich jak wzorce konsumpcyjne, postępująca urbanizacja czy nawyki żywieniowe związane ze współczesnym stylem życia. Najczęstszy wskaźnik służący do postawienia diagnozy otyłości to parametr BMI, wynoszący 30 kg/m² lub więcej [2].

Istotnym z punktu widzenia rokowniczego jest wyodrębnienie grupy pacjentów z otyłością brzuszna, rozpoznawaną na podstawie obwodu talii >80 cm u kobiet i >94cm u mężczyzn. Obwód talii o wartościach powyżej 95 cm dla mężczyzn i powyżej 80 cm dla kobiet wiąże się z istotną statystycznie zwiększoną liczbą zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Zostało to potwierdzone w przeglądzie systematycznym i analizie metaregresji 18 badań, które obejmowały 680 000 uczestników z Europy z okresem obserwacji trwającym do 24 lat. Warto nadmienić, iż zwiększony obwód talii powyżej tych progów wiązał się ze zwiększonym względnym ryzykiem zgonu nawet wśród osób z prawidłowym BMI (20,0–24,9 kg/ m²) [3].

Epidemiologia

Globalny raport żywieniowy z 2017 r. wykazał, że 2 miliardy dorosłych i 41 milionów dzieci na całym świecie ma nadwagę/otyłość. Ilość osób otyłych rośnie także w krajach o niskich i średnich dochodach- może to być spowodowane przez niekontrolowaną urbanizację i transformację żywieniową z diety tradycyjnej na zachodnią [4].

Według danych WHO z 2016 roku otyłość najczęściej dotyczy Turcji (32,1%), następnie Malty (28,9%) i Wielkiej Brytanii (27,8%). Od 1975 do 2016 roku odsetek osób dorosłych na całym świecie chorujących na otyłość wzrósł niemal trzykrotnie zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Szacuje się, że co najmniej 2,8 miliarda ludzi rocznie umiera z powodu nadwagi lub otyłości [1].

Leczenie farmakologiczne otyłości

W związku z wciąż rosnącym problemem otyłości poszukiwane są kolejne metody jej leczenia. Zwiększona częstość występowania otyłości wynika częściowo ze wzrostu globalnej podaży wysokoenergetycznej żywności. Te hedonistyczne pokarmy stają się wskazówkami predykcyjnymi dla układu nagrody, co aktywuje obwody kontroli apetytu w mózgu i napędza hiperfagię, powodując przyrost masy ciała poprzez zwiększenie potrzeby poszukiwania jedzenia [5].

Odpowiednio zbilansowana dieta i dostosowana aktywność fizyczna pozostają podstawową metodą walki z nadmierną masą ciała, jednak obok klasycznych metod pojawiają się nowe możliwości farmakologiczne. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) obecnie zaleca, oprócz diety o obniżonej kaloryczności i ćwiczeń fizycznych, stosowanie leczenia farmakologicznego w celu utraty wagi u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI > 27 kg/m² z towarzyszącymi czynnikami ryzyka [6].

W farmakoterapii otyłości w Stanach Zjednoczonych przepisuje się obecnie następujące leki zatwierdzone przez FDA: stosowane w monoterapii fentermina (czynnik uwalniający norepinefrynę), i agonista GLP-1R (liraglutyd, Saxenda) oraz w terapii skojarzonej: naltrekson/bupropion (Contrave) lub fentermina/topiramata (Qsymia). W niniejszym opracowaniu uwaga została poświęcona analogom GLP-1, które coraz bardziej nabierają na znaczeniu [5].

Mechanizm działania GLP-1

Peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1) to hormon żołądkowo-jelitowy uwalniany w odpowiedzi na wzrost poziomu glukozy we krwi, co jest impulsem do wydzielania insuliny z komórek β trzustki.

Do wielu metabolicznych efektów działania GLP-1 należą zmniejszenie opróżniania żołądka, pobudzanie ośrodka sytości, zmniejszanie stanu zapalnego i apoptozy. GLP-1 wykazuje także efekt kardio- i neuroprotektoryjny, ma wpływ na uczenie się i pamięć oraz zachowania związane z układem nagrody [7].

Działanie GLP-1 w odniesieniu do kontroli przyjmowania pokarmu kojarzy się przede wszystkim z receptorami zlokalizowanymi w podwzgórzu i tyłomózgowiu, jednakże w ostatnich czasach sugeruje się obecność tychże receptorów również w obrębie układu mezolimbicznego. Zwraca się obecnie uwagę na potencjalną aktywność GLP-1 w obszarach

mózgu związanych z układem nagrody, takich jak brzuszne obszary nakrywki i jądro półleżące. Dopaminergiczne układy neuronalne łączące te struktury koordynują zachowania ukierunkowane na pozyskanie naturalnych wzmocnień, takich jak przyjmowanie pokarmu [8].

GLP-1 jest uwalniany z jelitowych komórek enteroendokrynych w odpowiedzi na wzrost poziomu glukozy na skutek trawienia pokarmu. GLP-1 działa w sposób parakryny, poprzez receptor GLP-1 (GLP-1R), pobudzając neurony nerwu błędnego aferentnego. W efekcie tego uwalniany jest glutaminian, który pobudza postsynaptyczne neurony jądra tractus solitarius (NTS). Aktywacja neuronów NTS wpływa również na pobudliwość neuronów w innych lokalizacjach poprzez połączenia polisynaptyczne (np. neurony brzuszne hipokampa) [5]. Ta neuroanatomiczna dystrybucja GLP-1R potencjalnie pozwala na wielośrodkowy, szeroko rozpowszechniony wpływ GLP-1 na układ nagrody pokarmowej na kilku poziomach OUN, co ostatecznie prowadzi do hamowania potrzeby przyjmowania pokarmu.

Istotnym klinicznie jest fakt, że efekt hamowania występuje niezależnie od zawartości makroskładników odżywczych- wszystkie makroskładniki odżywcze (węglowodany, tłuszcze, białka) mogą indukować uwalnianie GLP-1 z komórek enteroendokrynych jelit [8].

Skuteczność analogów GLP-1 w terapii otyłości

Agoniści receptora GLP-1, zmodyfikowani biochemicznie w celu zwiększenia siły i przedłużenia czasu działania, początkowo znaleźli zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2, aktualnie pojawiają się w modelach farmakoterapii stosowanych w leczeniu otyłości [7].

Na podstawie licznych badań przeprowadzonych zarówno na ludziach, jak i popartych badaniami na gryzoniach, udowodniono, że przewlekłe, ogólnoustrojowe dostarczanie liraglutynu prowadziło do spadku masy ciała. Jako główny mechanizm podano zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu. W swoim opracowaniu Grill HJ. i inni podają, że u osób otyłych, które straciły ~5% masy ciała podczas ściśle kontrolowanej diety niskokalorycznej, uzyskano dodatkową utratę średnio 6,2% kilogramów masy ciała. Osoby te podtrzymały łączny spadek masy ciała w ciągu 56 tygodni, przy założeniu codziennego dostarczania liraglutynu (3 mg). Po odstawieniu leku odnotowano wzrost wagi [5].

Dzięki temu badaniu potwierdzono skuteczność analogów GLP-1 nie tylko w zmniejszaniu wagi, ale także we wspomaganiu jej utrzymania.

Z kolei w innym badaniu obserwowano efekt 52-tygodniowego leczenia liraglutylem w połączeniu ze ścisłą terapią behawioralną i odnotowano spadek masy ciała o 11,8%. Grupa otrzymująca analogi GLP-1 zgłaszała zmniejszenie poczucia głodu i wzrost sytości, w przeciwieństwie do pacjentów będących na intensywnej terapii behawioralnej, nie otrzymujący liraglutylem, którzy nie odczuwali odpowiedniego poziomu sytości, bez zmian w poczuciu głodu. Dodatkowo w drugiej grupie badanej utrata kilogramów była niższa [5].

Kadouh H, Chedid V i inn., przedstawili wyniki 16-tygodniowej obserwacji, podczas której zbadano trzydziestu pięciu uczestników (17 przyjmowało liraglutylem; 18 placebo) pod kątem: apetytu i preferencji smakowych, maksymalnej tolerowanej objętości (MTV) z testem napoju odżywczego, poziomu bioaktywnego GLP-1 i peptydu YY (PYY) na czczo i po posiłku, całkowitej i regionalnej tkanki tłuszczowej (TBF) oraz obwodu talii i bioder. Uzyskano następujące wyniki: uczestnicy badania w grupie liraglutylem wykazali znaczne zmniejszenie MTV; zmniejszenie potencjalnego wyniku spożycia żywności; zmniejszenie pragnienia zjedzenia pokarmu słodkiego, słonego, pikantnego lub tłustego; wzrost uczucia sytości. W tej grupie zaobserwowano także znaczny spadek poposiłkowych poziomów GLP-1 w osoczu i wzrost poposiłkowych poziomów PYY. Odsetek TBF, odsetek tkanki tłuszczowej zarówno w górnej części ciała, jak i w dolnej części ciała oraz dystrybucja tkanki tłuszczowej w okolicy tułowia były zmniejszone w grupie przyjmującej liraglutylem w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo całkowita masa ciała była istotnie mniejsza w grupie liraglutylem po 16 tygodniach w porównaniu z placebo, bez znaczącej różnicy w zakresie beztłuszczowej masy ciała pomiędzy tymi 2 grupami. Zmiany w obwodzie bioder, obwodzie talii i WHR nie były istotne [9].

Działania niepożądane

Do najczęściej występujących objawów niepożądanych w przebiegu stosowania analogów GLP-1 należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunki czy zaparcia. Dolegliwości te wydają się być zależne od dawki, są zwykle przemijające, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Zazwyczaj obserwuje się je na początku leczenia i po zwiększeniu dawki. Ze wszystkich wymienionych wyżej skutków ubocznych zaparcia utrzymują się zwykle dłużej.

W swoim artykule Wharton S, Davies M i inni przedstawili efekty badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących analogi GLP-1. Jak się okazało, częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego może się różnić w zależności od poszczególnych leków z grupy GLP-1RA.

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego rzadko prowadzą do przerwania leczenia- mniej niż 5–10% badanych [10].

Wykazano jednak, że terapia otyłości analogami GLP-1 wymaga stosowania wyższych dawek niż terapia cukrzycy typu 2- z tego powodu częstość występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego będzie wyższa w tej grupie chorych. Odsetek przerywających leczenie z powodu skutków ubocznych pozostaje się na niskim poziomie w badaniach nad nadwagą/otyłością.

Istnieją pojedyncze doniesienia o ostrych zapaleniach trzustki wśród pacjentów leczonych analogami GLP-1. Co prawda 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.

Nie można zapominać o związku kamicy żółciowej z wywiadem szybkiej utraty masy ciała- co czyni otyłych pacjentów przyjmujących analogi GLP-1 predysponowanymi do tego schorzenia [10].

Wnioski

Analogi GLP-1 w licznych badaniach klinicznych okazały się skuteczne zarówno w zmniejszaniu wagi, jak i we wspomaganie jej utrzymania. Jako główny mechanizm podano zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu poprzez wpływ na układ nagrody pokarmowej. Wydzielanie GLP-1 występuje w odpowiedzi na każdego rodzaju makroskładniki odżywcze (węglowodany, tłuszcze, białka). Jak każdy lek, analogi GLP-1 mogą powodować skutki uboczne. Do najczęściej zgłaszanych należą dolegliwości żołądkowo- jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunki czy zaparcia, jednakże rzadko prowadzą do konieczności przerwania leczenia.

Ze względu na istotny problem otyłości na świecie i niewystarczającą skuteczność niskokalorycznej diety i aktywności fizycznej, uzasadnione jest wspomaganie leczenia otyłości metodami farmakologicznymi.

Contribution of authors:

A.Metelska - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

J. Metelski- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

D.Sereda- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

H.Nieścior- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

1. Rynkowska S, Tapolska M, Owecki M, Epidemiology of obesity in Poland and in the world, *Postępy Biologii Komórki* Tom 46 2019 NR 3 (235–242). Polish.
2. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85. PMID: 27356115.
3. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. 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 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020062; PMCID: PMC7027970.
4. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes*. 2020 May 31;2020:6134362. doi: 10.1155/2020/6134362. PMID: 32566274; PMCID: PMC7281819.
5. Grill HJ. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity. *Endocrinology*. 2020 Aug 1;161(8):bqaa093. doi: 10.1210/endocr/bqaa093. PMID: 32516384; PMCID: PMC7899438.
6. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Lond)*. 2019 May;19(3):205-212. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-205. PMID: 31092512; PMCID: PMC6542229.

7. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31767182; PMCID: PMC6812410.
8. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci.* 2013 Oct 14;7:181. doi: 10.3389/fnins.2013.00181. PMID: 24133407; PMCID: PMC3796262.
9. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, Vella A, Acosta A, Camilleri M. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 1;105(5):1552–63. doi: 10.1210/clinem/dgz140. PMID: 31665455; PMCID: PMC7105351.
10. Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, Pedersen SD. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022 Jan;134(1):14-19. doi: 10.1080/00325481.2021.2002616. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34775881.