

JUDA, Agata, ROJEK, Kornelia, KAMIŃSKA, Magdalena, STRZODA, Adam & POLAK, Agnieszka. The use of the GLP-1 analog - dulaglutide in the treatment of morbid obesity - case report. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(1):146-152. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.023>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40820>  
<https://zenodo.org/record/7373120>

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: 09.11.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 28.11.2022.

## The use of the GLP-1 analog - dulaglutide in the treatment of morbid obesity - case report

Agata Juda<sup>1</sup>, Kornelia Rojek<sup>1</sup>, Magdalena Kamińska<sup>1</sup>, Adam Strzoda<sup>1</sup>, Agnieszka Polak<sup>2</sup>

1 Student Scientific Society at Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Diseases, Medical University of Lublin, Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-400 Lublin, Poland

2 Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Diseases, Medical University of Lublin, Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-400 Lublin, Poland

Agata Juda: <https://orcid.org/0000-0003-3583-7305> e-mail: [agatajuda15@gmail.com](mailto:agatajuda15@gmail.com)

Kornelia Rojek: <https://orcid.org/0000-0002-5096-1235> e-mail: [rojekkornelia@gmail.com](mailto:rojekkornelia@gmail.com)

Magdalena Kamińska: <https://orcid.org/0000-0002-7624-4146> e-mail: [mkaminska99@gmail.com](mailto:mkaminska99@gmail.com)

Adam Strzoda: <https://orcid.org/0000-0002-1928-2664> e-mail: [adamjanstrzoda@gmail.com](mailto:adamjanstrzoda@gmail.com)

Agnieszka Polak: <https://orcid.org/0000-0003-1694-4738> e-mail: [agnieszka.polak@icloud.com](mailto:agnieszka.polak@icloud.com)

### Zastosowanie analogu GLP-1 – dulaglutidu w leczeniu otyłości olbrzymiej – opis przypadku

#### Abstract

Obesity is a disease that is diagnosed in an increasing number of people around the world. Etiopathology lies both in environmental and genetic factors. It is a major risk factor for the development of other diseases, severely reducing life expectancy and quality. Numerous methods are used to treat obesity - reduced diet and physical activity. In severe cases, pharmacological therapy is needed. Dulaglutide (Trulicity), a GLP-1 (glucagon-like peptide 1) analog registered in Diabetes Mellitus type 2 was introduced to the treatment of a 49-year-old patient with acromegaly and morbid obesity (BMI=54,44 kg/m<sup>2</sup>). Previous methods of weight reduction did not bring satisfactory results. After Trulicity (1,5 mg / 0,5 mL s.c./week) treatment, a significant decrease in body weight and the overall improvement of the condition of the patient was noticed. Dulaglutide is not officially registered in the treatment of morbid obesity, however, on top of its anti-diabetic effect, it seems a viable option for weight reduction.

**Keywords:** obesity; dulaglutide; acromegaly; weight reduction

#### Streszczenie

Otyłość jest chorobą, którą diagnozuje się u coraz większej liczby osób na całym świecie. Genezy tej choroby można doszukiwać się zarówno w czynnikach środowiskowych jak i genetycznych. Jest to główny czynnik ryzyka rozwoju wielu chorób, skracający oczekiwaną długość i obniżający jakość życia. Do podstawowych metod leczenia otyłości zalicza się ograniczenie diety i aktywność fizyczną. W ciężkich przypadkach konieczna jest terapia farmakologiczna. Dulaglutyd (Trulicity), analog GLP-1 (glucagon-like peptide 1) zarejestrowany w leczeniu cukrzycy typu 2, zastosowano w leczeniu 49-letniej pacjentki z akromegalią i olbrzymią otyłością

(BMI=54,44 kg/m<sup>2</sup>). Dotychczasowe metody odchudzania nie przynosiły zadowalających efektów. Po zastosowaniu preparatu Trulicity (1,5 mg/0,5 ml s.c./tydzień) zauważono znaczny spadek masy ciała i ogólną poprawę stanu pacjentki. Dulaglutyd nie jest oficjalnie zarejestrowany w leczeniu otyłości, jednak oprócz działania przeciwcukrzycowego, jego działanie polegające na redukcji nadmiernej masy ciała wydaje się obiecujące.

Słowa kluczowe: otyłość; dulaglutyd; akromegalia; redukcja wagi

## Wstęp

Otyłość to wieloczynnikowa, globalna choroba, definiowana jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, stanowiące zagrożenie dla zdrowia.[1] Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO- ang. World Health Organization) do 2025 r. co piąta osoba dorosła na całym świecie będzie otyła. Od 1980 r. otyłość na świecie podwoiła się. W rzeczywistości u ponad 1,9 miliarda dorosłych (39%) w wieku 18 lat i starszych, wartość wskaźnika masy ciała (BMI – ang. body mass index) wynosiła  $\geq 25$ . 600 milionów (13%) z nich w 2014 roku było otyłych, a 42 miliony dzieci poniżej piątego roku życia miało nadwagę lub otyłość.[2] Otyłość zwiększa ryzyko cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, chorób układu krążenia, dyslipidemii, zapalenia stawów i niektórych nowotworów. Szacuje się również, że zmniejsza średnią długość życia. Otyłość często występuje również u pacjentów cierpiących na akromegalię.[3] Jest to choroba wywołana zwiększoną produkcją hormonu wzrostu (GH - ang. growth hormone) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), co wpływa na funkcjonowanie wielu układów, w tym na układ sercowo-naczyniowy oraz na liczne procesy metaboliczne.[4,5,6] Udowodniono, że pacjenci z akromegalią wykazują zwykle wyższe pomiary otyłości, szczególnie otyłości trzewnej, niż osoby z grupy kontrolnej.[7] Istnieją badania ukazujące, iż nadwaga i otyłość przyczyniają się bardziej do obniżenia jakości życia i potencjalnych problemów z obrazem własnego ciała niż samo rozpoznanie akromegalii.[8] Dlatego tak ważne jest odpowiednio poprowadzone leczenie otyłości, prowadzące do zminimalizowania negatywnych skutków jej występowania.

Do najważniejszych celów leczenia otyłości należą: redukcja tkanki tłuszczowej, zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z otyłością, poprawa jakości życia oraz zmniejszenie śmiertelności.[9] Podstawowymi sposobami uzyskania utraty wagi w leczeniu otyłości są: modyfikacja diety, zwiększenie aktywności fizycznej, farmakoterapia oraz interwencje chirurgiczne. Obecnie cztery leki zostały zatwierdzone przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) do długotrwałego stosowania (>12 tygodni). Jest to to orlistat, naltrekson o przedłużonym uwalnianiu (ER- ang. extended release)/bupropion ER, fentermina/topiramat o kontrolowanym uwalnianiu (CR- ang. controlled release) i liraglutyd.[10] Europejska Agencja Leków zatwierdziła orlistat, naltrekson ER/bupropion ER i liraglutyd do stosowania w celu wspomagania odchudzania poprzez tłumienie apetytu lub zmniejszanie wchłaniania tłuszczów.[11] Farmakoterapia otyłości powinna być prowadzona zgodnie z właściwą oceną dowodów klinicznych i dostosowana indywidualnie do pacjentów z uwzględnieniem charakterystyki każdego leku oraz chorób współistniejących związanych z otyłością.

We wcześniejszych przeglądach systematycznych i metaanalizach udokumentowano wpływ różnych farmakologicznych metod leczenia otyłości na utratę masy ciała, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i ich działania niepożądane. Najskuteczniejszą formą terapii farmakologicznej okazały się analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1- ang. glucagon-like peptide 1).[12]

Udowodniono, że analogi GLP-1 są bezpieczne i skuteczne w obniżaniu stężenia glukozy we krwi i wspomaganiu redukcji masy ciała, a niektóre zmniejszają także ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji chorych na cukrzycę typu 2 (T2D - ang. type 2 diabetes).[13,14] Lekiem niedawno zatwierdzonym w leczeniu cukrzycy typu 2, który wykazuje zarówno efekt kontroli glikemii jak i możliwość utraty wagi jest dulaglutyd.[15] Jest on analogiem GLP-1, który działa jak natywny hormon żołądkowo-jelitowy - inkretyna w celu zwiększenia wydzielania insuliny. Dulaglutyd odtwarza aktywność GLP-1, wiążąc się ze specyficznymi receptorami na komórkach  $\beta$ -trzustki, przez co zwiększa wydzielanie insuliny.[16]

Przedstawiamy przypadek 49-letniej kobiety, chorującej na akromegalię i gigantyzm przysadkowy. Ponadto u pacjentki zdiagnozowano także otyłość olbrzymią (BMI=55,44 kg/m<sup>2</sup>), w której leczeniu uzyskano znaczną utratę masy ciała w trakcie stosowania analogu GLP-1 – dulaglutylu (*Trulicity*).

## Opis przypadku

49-letnia pacjentka, z otyłością olbrzymią (masa ciała=164 kg, wzrost=172 cm, BMI=54,44 kg/m<sup>2</sup>, obwód talii=126 cm), przetrwała akromegalię po przezklinowej, niecałkowitej resekcji czynnego hormonalnie gruczolaka przysadki, została przyjęta do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych w

czerwcu 2021 roku, celem badań kontrolnych i oceny skuteczności dotychczasowego leczenia. W 2013 roku u pacjentki zdiagnozowano akromegalię w przebiegu makrogruczolaka przysadki. Została zoperowana nieradykalnie z dostępu przez zatokę klinową w 2015 roku. Pooperacyjnie zaobserwowano wtórną, częściową niedoczynność nadnerczy, w związku z czym włączono terapię hydrokortyzonem, którą zakończono w sierpniu 2016 roku. W leczeniu akromegalii pacjentka przyjmowała analog somatostatyny (*Somatuline Autogel* 120 mg s.c), ale z uwagi na utrzymywanie się niskich stężeń GH i IGF-1, wydłużono odstępy między iniekcjami do 8 tygodni. W badaniach laboratoryjnych, wykonanych w czerwcu 2021 roku, ponownie stwierdzono niski poziom hormonu wzrostu oraz IGF-1, w związku z czym podjęto próbę przerwania terapii analogiem somatostatyny i dalszą kontrolę IGF-1. W wykonanych badaniach hormonalnych zwrócił uwagę obniżony poziom hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w godzinach porannych (podobnie jak w latach ubiegłych) z odwróconym rytmem dobowym, przy prawidłowym poziomie i rytmie kortyzolu w surowicy i prawidłowym wydalaniu kortyzolu w moczu, bez objawów klinicznych wtórnej niedoczynności kory nadnerczy – nie zalecono leczenia substytucyjnego.

W kwietniu 2016 roku u pacjentki w tomografii komputerowej (ang. computed tomography, CT) jamy brzusznej wykryto gruczolaka nadnercza lewego bez klinicznie jawnej aktywności hormonalnej. W CT wykonanym w styczniu 2020 roku opisano zmianę ogniskową 38x33 mm bez dynamiki wzrostu w porównaniu z badaniem poprzednim (39x32mm w 2016 roku), w fazie natywnej – 10j HU (skala Hounsfielda), w fazie żyłnej 24j HU, po 15 min. 6j HU, bezwzględny współczynnik wypłukiwania 52,9%. Wskazano dalszą kontrolę okresową. W wywiadzie dodatkowo stwierdzono insulinooporność leczoną metforminą (*Glucophage* 3x850 mg), nadciśnienie tętnicze oraz przewlekłą niewydolność serca. W 1997 roku pacjentka przeżyła zatorowość płucną. Od tego czasu leczona jest przewlekłe warfaryną. W grudniu 2020 roku chora była hospitalizowana na Oddziale Ginekologii z powodu krwawienia z dróg rodnych po przedawkowaniu warfaryny. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość mikrocytarną z niedoboru żelaza. Ze względu na nietolerancję preparatów doustnych, suplementowano żelazo drogą dożylną. W maju 2021 roku pacjentka miała wykonane ambulatoryjnie badanie endoskopowe przewodu pokarmowego z powodu choroby podstawowej. W kolonoskopii wykryto pojedyncze uchyłki jelita grubego, w gastrokopii polip żołądka (w badaniu histopatologicznym *gastritis chronica*). Test w kierunku infekcji *Helicobacter pylori* – ujemny. W związku z brakiem cech krwawienia z przewodu pokarmowego i dróg rodnych, a także wartością INR w zakresie terapeutycznym w chwili przyjęcia (czerwiec 2021), utrzymano leczenie warfaryną. U pacjentki pierwsze problemy z nadwagą/otyłością rozpoczęły się w okresie dzieciństwa. Od czasu traumatyzującego wydarzenia w 5/6 roku życia, chora obserwowała stopniowy przyrost masy ciała do około 120 kg. W wieku 18-19 lat zredukowała masę ciała do 80-90 kg, jednak po II ciąży (24 r.ż.) nastąpił ponowny jej przyrost do maksymalnej wartości 164 kg. W tym czasie pacjentka podejmowała wielokrotne próby redukcji masy ciała, również pod kontrolą lekarską. Dodatkowo, w wywiadzie stwierdzono zaburzenia odżywiania oraz zaburzenia depresyjne. Po odstawieniu przyjmowania metforminy, wykonano kontrolny test tolerancji glukozy (13.06.2021 rok) potwierdzając nieprawidłową glikemię na czczo, HOMA-IR=2,53 (ang. Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance). Ze względu na otyłość olbrzymią i wielokrotne niepowodzenia w próbach redukcji masy ciała, podjęto decyzję o wdrożeniu do leczenia analogu GLP-1 (*Trulicity* 1,5mg/tydzień s.c). Chora wyraziła pisemną zgodę na przyjmowanie dulaglutyny poza wskazaniami rejestracyjnymi. Pierwszą dawkę podano 14.06.2021 roku. Przeprowadzono również edukację w zakresie modyfikacji stylu życia oraz zasad zdrowego żywienia. Zalecono dietę redukcyjną o kaloryczności 2500 kcal/dobę, a także aktywność fizyczną (30-45 min/dzień lub 150 min/tydzień) adekwatną do stanu zdrowia oraz stopniową redukcję masy ciała (0,5-1 kg/tydzień). Na kolejnej wizycie kontrolnej (wrzesień 2021 rok) u pacjentki odnotowano spadek masy ciała o ok.23 kg (do 141 kg; BMI=47,66 kg/m<sup>2</sup>) oraz zmniejszenie obwodu talii o 7 cm (do 119cm). Chora wdrożyła zalecenia dietetyczne oraz podejmuje regularną aktywność fizyczną (jazda na rowerze 5-10 km, 2-3 razy w tygodniu, spacer 7000 kroków/dobę). Tolerancja dotychczasowego leczenia uznana została za prawidłową. Pacjentka odbyła również szkolenie z edukatorem i lekarzem oraz konsultację z psychologiem i fizjoterapeutą. Zaplanowano dietę o ustalonej kaloryczności 2200 kcal/doba, a także powrócono do terapii metforminą w dawce 1700mg/doba. 24 listopada 2021 roku pacjentka ponownie pojawiła się w klinice, celem kontroli dotychczasowego leczenia. Od ostatniej hospitalizacji zredukowała masę ciała o 7,3 kg (do 133,7 kg). Pacjentka wiąże zauważony spadek tempa redukcji masy ciała z występowaniem w ostatnim czasie dolegliwości pod postacią bólów głowy oraz utrzymujących się bólów stawów. Wykonano badania laboratoryjne z dodatkową oceną funkcji przysadki, stwierdzając podwyższone stężenie hormonu wzrostu przy stężeniu IGF-1 w zakresie wartości referencyjnych (jednak dwukrotny wzrost stężenia względem poprzedniego pomiaru), bez istotnych zmian w zakresie innych osi tropowych przysadki. Mając na uwadze zgłaszane dolegliwości oraz konstelację osi somatotropowej, skierowano pacjentkę na kontrolne badanie MRI (ang. Magnetic resonance imaging) przysadki. Zalecono ocenę pacjentki celem kwalifikacji do ponownego wdrożenia leczenia analogiem somatostatyny. Ze względu na zwiększone wartości INR zalecono redukcję dawki warfaryny (z dotychczasowej dawki 12,5mg/d do 7,5mg/d.) i kontrolę w warunkach POZ. Pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem kontynuacji dotychczasowych wytycznych oraz stosowaniem diety redukcyjnej o kaloryczności 2000 kcal/dobę.

Kolejna hospitalizacja kontrolna odbyła się 16 lutego 2022 roku. Odnotowano spadek masy ciała o 5,7 kg (do 128 kg) oraz obwodu talii o 4 cm (do 109 cm). Łącznie od czerwca 2021 roku, pacjentka zredukowała masę ciała o 36 kg, co stanowi 22% wyjściowej masy ciała. Wciąż utrzymywane jest leczenie analogiem GLP-1 (dulaglutyd) z dobrą tolerancją. Według relacji pacjentki, przestrzega ona zaleceń dietetycznych, ostatni posiłek spożywa o godzinie 19:00. Przyznaje się natomiast, że pod wpływem stresu zdarza się jej podjadać między posiłkami (głównie orzeszki), 2-3x/tydzień. Neguje jedzenie w nocy. Utrzymuje regularną aktywność fizyczną (głównie spacer 8000 kroków/dobę), czasami rowerek stacjonarny. Podczas ostatniej kontrolnej wizyty w Poradni Endokrynologicznej, nie zdecydowano o ponownym wdrożeniu leczenia analogiem somatostatyny. Utrzymano dotychczasowe leczenie analogiem GLP-1 w takiej samej jak dotąd dawce. Zalecono dietę redukcyjną o kaloryczności 1900 kcal/dobę oraz utrzymanie dotychczasowych zaleceń.

|                          | 06.06.2021 | 08.09.2021 | 24.11.2021 | 16.02.2022 |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Masa ciała [kg]          | 164        | 141        | 133,7      | 128        |
| Obwód talii [cm]         | 126        | 119        | 113        | 109        |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ] | 54,44      | 47,66      | 45,2       | 43,3       |

## Dyskusja

Dokładne mechanizmy, za pomocą których, u osób z BMI powyżej wartości normy istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia insulinooporności, dyslipidemii lub wysokiego ciśnienia krwi, są przedmiotem dużego zainteresowania badawczego.[17] U opisywanej przez nas pacjentki rozpoznano zespół metaboliczny pod postacią otyłości olbrzymiej, nadciśnienia tętniczego, aterogennej dyslipidemii oraz nieprawidłowej glikemii na czczo, a także insulinooporność (HOMA-IR=2,5).

Tradycyjnie za przyczynę otyłości uważa się brak równowagi między spożyciem kalorii a wydatkowaną energią. Obecnie uznaje się, że rozwój otyłości obejmuje złożoną interakcję czynników biologicznych i psychospołecznych.[18] Nasza pacjentka w wywiadzie podaje, iż problemy z nadmiernym przyrostem masy ciała rozpoczęły się od traumatycznego wydarzenia w dzieciństwie. Pierwsze problemy z nadwagą/otyłością zaczęły się około 5/6 roku życia, chora obserwowała stopniowy przyrost masy ciała do około 120 kg.

Ciąża jest silnym wyznacznikiem długotrwałego przyrostu masy ciała i otyłości u kobiet w średnim wieku.[19] Jedna na dwie kobiety z otyłością nie wraca do wagi sprzed ciąży i utrzymuje poporodową masę ciała (Postpartum weight retention – PPWR).[20,21] PPWR zwiększa ryzyko wystąpienia brzusznej otyłości trzewnej oraz rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia w późniejszym wieku.[22] Nasza pacjentka w wieku 18-19 lat zredukowała masę ciała do 80-90 kg, jednak po II ciąży (24 r.ż) nastąpił ponowny jej przyrost do maksymalnej wartości 164 kg.

Poprzez różnorodne mechanizmy otyłość przyczynia się do pogorszenia stanu kardiometabolicznego i zwiększa częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Skuteczne leczenie otyłości jest konieczne, aby zmniejszyć obciążenia związane z cukrzycą, chorobami układu krążenia i zwiększoną śmiertelnością. Pomimo coraz większej liczby danych na temat wyników terapii chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, tylko niewielka część populacji z otyłością jest optymalnie leczona.[23] Opisywana pacjentka w leczeniu otyłości stosuje dietę redukcyjną, zwiększoną aktywność fizyczną oraz farmakoterapię. Włączono także agonistę GLP-1 – dulaglutyd (*Trulicity*) w formie iniekcji podskórnej 1,5mg/0,5 ml. Dulaglutyd to nowy, długo działający analog peptydu glukagonopodobnego, stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2. Jest dostępny w dwóch dawkach, 0,75 i 1,5 mg, podawanych we wstrzyknięciu raz w tygodniu. Dulaglutyd prowadził do większego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z sitagliptyną 100 mg i eksenatydem 10 µg. Po 26 tygodniach leczenia, redukcja masy ciała przy stosowaniu dulaglutynu w dawce 1,5 mg wyniosła 2,9 kg.[24] U chorej w ciągu około 33 tygodni leczenia, przy stosowaniu diety redukcyjnej, wzmożonej aktywności fizycznej oraz przyjmowania w.w. leku spadek masy ciała wyniósł 36 kg.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi agonistów receptora GLP-1 były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Bardzo często występowały nudności i biegunka, podczas gdy wymioty, zaparcia, bóle brzucha i dyspepsja odnotowywano rzadziej. Częstość występowania tych działań niepożądanych była bardziej wyraźna na początku leczenia, ale objawy żołądkowo-jelitowe stopniowo zmniejszały się wraz z kontynuacją terapii.

Agoniści receptora GLP-1 poprawiają kontrolę glikemii i wiele innych parametrów związanych z miażdżycą. Wyrażono jednak obawy dotyczące wpływu tych leków na tkankę trzustki i tarczycy, ale obecne dowody i metaanalizy nie wykazują związku przyczynowo - skutkowego między agonistami receptora GLP-1 a rozwojem zapalenia trzustki, raka trzustki lub raka tarczycy. Agoniści receptora GLP-1 na ogół nie powodują hipoglikemii, ale zaleca się zmniejszenie dawki towarzyszącej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka epizodów hipoglikemii. Inne częste działania niepożądane tych leków obejmują reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i zapalenie nosogardzieli, ale to zwykle nie prowadzi do zaprzestania stosowania leku. Wydaje się, że agoniści receptora GLP-1 nie wpływają negatywnie na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z T2D. Obecnie trwające i przyszłe badania muszą dokładniej ocenić ogólny profil bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora GLP-1. [25]

W przeglądzie [26] omawiani są głównie agoniści GLP-1R, ich farmakologia oraz obecny stan badań klinicznych. W porównaniu z pozostałymi agonistami GLP-1 sprzedawanymi na rynku, efeglenatyd wykazuje najdłuższy czas działania, co pozwala na podawanie leku raz w miesiącu. Wpływa to nie tylko na większy komfort leczenia pacjenta, ale także na zmniejszenie działań niepożądanych, w tym odczynu w miejscu wstrzyknięcia, nudności i innych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, ale jedynym ograniczeniem jest brak wyników w odniesieniu do danych dotyczących reakcji immunologicznych. Dane z badań klinicznych II fazy Itca-650 sugerują, że lek o przedłużonym uwalnianiu znacznie wpływa na redukcję masy ciała, a także zmniejsza niepożądane skutki żołądkowo-jelitowe w porównaniu z semaglutydem i innymi agonistami GLP-1R.[26] W opisywanym przez nas przypadku, pacjentka od prawie roku przyjmuje dulaglutyd (*Trulicity*) w formie iniekcji podskórnej 1,5mg/0,5 ml z dobrą tolerancją i efektywnym działaniem, a także nie zgłasza działań niepożądanych, w związku z czym leczenie jest kontynuowane. W metaanalizie przeprowadzonej przez Wang et al. wykazano, że agoniści GLP-1R mają również działanie hipotensyjne.[27] Może to stanowić kolejny argument za stosowaniem tego leku u pacjentów ze znaczną otyłością oraz współwystępującym nadciśnieniem tętniczym.

## **Wnioski**

Leczenie otyłości w przypadku współistnienia chorób towarzyszących jest wyjątkowo trudne, w związku z występowaniem dodatkowych czynników hormonalnych i metabolicznych wpływających negatywnie na proces redukcji masy ciała. Często standardowe leczenie nie przynosi oczekiwanych efektów. Opisywanej pacjentce dopiero wprowadzenie do leczenia analogu GLP-1 – dulaglutyd umożliwiło znaczące zmniejszenie masy ciała. Na ten moment lek ten nie jest oficjalnie zarejestrowany w leczeniu otyłości, jednak jego stosowanie w terapii przynosi obiecujące rezultaty. Może się to przyczynić do coraz częstszego wykorzystywania dulaglutyd w terapii poza wskazaniami u innych pacjentów, u których leki zarejestrowane do leczenia otyłości nie przyniosły pożądaných rezultatów.

## **Konflikt interesów**

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## **Zgoda na publikację**

Pisemną, świadomą zgodę na publikację przypadku uzyskano od pacjentki dotkniętej chorobą.

## **Bibliografia**

1. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med.* 2007;120(2 Suppl 1):S3-S32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.11.012>
2. Mohammed MS, Sendra S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng.* 2018;2018:1564748. Published 2018 Feb 1. <https://doi.org/10.1155/2018/1564748>
3. Scânteie CL, Leucuța DC, Ghervan CMV. Quality of Life in Patients with Acromegaly - A Romanian Single Center Cross-Sectional Study. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021;17(1):42-50. <https://doi.org/10.4183/aeb.2021.42>

4. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, de Dios-Miranda D, Giménez-Rubio JA. GH-secreting pituitary macroadenoma (acromegaly) associated with progressive dental malocclusion and refractory CPAP treatment. *Head Face Med.* 2017;13(1):7. Published 2017 May 10. <https://doi.org/10.1186/s13005-017-0140-6>
5. Pazarlı AC, Köseoğlu Hİ, Kutlutürk F, Gökçe E. Association of Acromegaly and Central Sleep Apnea Syndrome. *Turk Thorac J.* 2017;20(2):157-159. Published 2017 Nov 29. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2017.17003>
6. Postma MR, Wolters TLC, van den Berg G, van Herwaarden AE, Muller Kobold AC, Sluiter WJ, et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):1-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0166>
7. Dimopoulou C, Sievers C, Wittchen HU, Pieper L, Klotsche J, Roemmler J, et al. Adverse anthropometric risk profile in biochemically controlled acromegalic patients: comparison with an age- and gender-matched primary care population. *Pituitary.* 2010;13(3):207-214. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0218-7>
8. Conaglen HM, de Jong D, Crawford V, Elston MS, Conaglen JV. Body Image Disturbance in Acromegaly Patients Compared to Nonfunctioning Pituitary Adenoma Patients and Controls. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:624872. <https://doi.org/10.1155/2015/624872>
9. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom?. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S269-S277. <https://doi.org/10.2337/dc08-s265>
10. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes Metab J.* 2020;44(6):802-818. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0258>
11. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in *Obes Facts.* 2016;9(1):64]. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
12. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, et al. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;42:101213. Published 2021 Nov 27. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101213>
13. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies [published correction appears in *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Jun;6(3):135-6]. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(1):19-28. <https://doi.org/10.1177/2042018814559725>
14. Riddle MC, Gerstein HC, Xavier D, Cushman WC, Leiter LA, Raubenheimer PJ, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1345-1351. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab065>
15. Umpierrez GE, Pantalone KM, Kwan AY, Zimmermann AG, Zhang N, Fernández Landó L. Relationship between weight change and glycaemic control in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(6):615-622. <https://doi.org/10.1111/dom.12660>
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
17. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win?. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl\_1):S4-S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
18. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, Sundfør TM, Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity - An update. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111789. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111789>
19. Endres LK, Straub H, McKinney C, Plunkett B, Minkovitz CS, Schetter CD, et al. Postpartum weight retention risk factors and relationship to obesity at 1 year. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):144-152. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000565>
20. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen Tia, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of

prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy [published correction appears in *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1705]. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1750-1759. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1750>

21. Kirkegaard H, Stovring H, Rasmussen KM, Abrams B, Sørensen TI, Nohr EA. How do pregnancy-related weight changes and breastfeeding relate to maternal weight and BMI-adjusted waist circumference 7 y after delivery? Results from a path analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):312-319. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.067405>
22. McClure CK, Catov JM, Ness R, Bodnar LM. Associations between gestational weight gain and BMI, abdominal adiposity, and traditional measures of cardiometabolic risk in mothers 8 y postpartum. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(5):1218-1225. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.055772>
23. Heffron SP, Parham JS, Pendse J, Alemán JO. Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk [published correction appears in *Circ Res.* 2020 Jul 3;127(2):e79]. *Circ Res.* 2020;126(11):1646-1665. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315897>
24. Gurung T, Shyangdan DS, O'Hare JP, Waugh N. A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:363-386. Published 2015 Aug 10. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S34418>
25. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud.* 2014;11(3-4):202-230. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>
26. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:952-962. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>
27. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:721135. Published 2021 Aug 23. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>