

BIENIASZ, Jan, DENDYS, Konrad, KAZZI, Marcel, PUŁA, Michał & WYCHOTA, Marta. Current and upcoming methods of pharmacotherapy of obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):241-248. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.028> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42419> <https://zenodo.org/record/7678801>

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 License 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: 04.02.2023. Revised: 22.02.2023. Accepted: 26.02.2023.

CURRENT AND UPCOMING METHODS OF PHARMACOTHERAPY OF OBESITY OBECNE I PRZYSZŁE METODY FARMAKOTERAPII OTYŁOŚCI

Jan Bieniasz^{1*}, Konrad Dendys², Marcel Kazzi³, Michał Puła⁴, Marta Wychota⁵

¹Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; bjasiekb@interia.pl; ORCID iD: 0000-0001-9139-9309

²Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; Konrad.dendys1@gmail.com; ORCID iD: 0000-0002-5631-9948

³Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Hirszfelda sq. 12, 53-413 Wrocław; kazzi.mar@gmail.com; ORCID iD: 0000-0003-3133-9819

⁴Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Hirszfelda sq. 12, 53-413 Wrocław; michal.pula97@gmail.com; ORCID iD: 0000-0002-3265-7424

⁵Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Hirszfelda sq. 12, 53-413 Wrocław; wmartajelenia@wp.pl; ORCID iD: 0000-0001-6261-5762

*Corresponding Author

ABSTRACT:

Introduction and purpose:

Obesity remains an urgent problem, both worldwide and in Poland. Approximately 25% of people in Poland are obese. Therefore, anti-obesity drugs are gaining clinical importance. The aim of this work is to describe new methods of pharmacotherapy of obesity and to give short description of the most promising research being currently conducted in the topic.

Description of the state of knowledge

There are four drugs currently approved for the treatment of obesity in Poland. One of them, semaglutide is not practically available yet. While flosins probably will not be used in the therapy of obesity in patients without diabetes, there are some research showing their usefulness in combination with GLP-1 analogs. Tirzepatide, glucose-dependent insulinotropic peptide receptor agonist, has been recently approved in the EU and seems to be an effective anti-obesity agent. New substances extending its mechanism of action and further increasing effectiveness are during research. FGF21 is a catabolic peptide hormone, showing a beneficial pleiotropic effect. Gene therapy that increases endogenous FGF21 levels is being researched. Pharmacotherapy of obesity in Poland is not financed from the general health insurance, which makes the economical aspect an important one. While inhibitors of lipid absorption and tesofensine are two drugs which had been previously classified as unsuitable for the treatment of obesity, new research show that they may be effective; along with methylphenidate these three drugs may be more accessible in financial terms.

Conclusions

There are many new and emerging anti-obesity agents, which will be possibly used in Poland. Tirzepatide seems to be the most promising one so far. The usefulness of new agents must be considered in terms of economic availability.

Key words: obesity; anti-obesity drugs; overweight; glucagon-like peptide 1; body weight reduction; combination obesity therapy

ABSTRAKT:

Wprowadzenie i cel pracy:

Otyłość pozostaje palącym problemem zarówno na świecie, jak i w Polsce. Około 25% populacji naszego jest otyła. Leki przeciw otyłości zyskują zatem na znaczeniu klinicznym. Celem pracy jest przedstawienie nowych metod farmakoterapii otyłości oraz krótki opis najbardziej obiecujących badań prowadzonych obecnie w tym temacie.

Opis stanu wiedzy

Obecnie w Polsce dopuszczone są cztery leki do leczenia otyłości. Jeden z nich, semaglutyd, nie jest jeszcze dostępny w praktyce. Choć flozyny prawdopodobnie nie będą stosowane w terapii otyłości u pacjentów bez cukrzycy, to istnieją badania wskazujące na ich skuteczność w połączeniu z analogami GLP-1. Tirzepatyd, agonista receptora glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP), został niedawno zatwierdzony w UE i wydaje się być skutecznym środkiem przeciw otyłości. Trwają badania nad nowymi substancjami rozszerzającymi jego mechanizm działania i jeszcze bardziej zwiększającymi skuteczność. FGF21 jest katabolicznym hormonem peptydowym, wykazującym korzystne działanie plejotropowe. Trwają badania nad terapią genową, która zwiększa poziom endogennego FGF21. Farmakoterapia otyłości w Polsce nie jest finansowana z powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego, co uwypukla aspekt ekonomiczny. Inhibitory wchłaniania lipidów i tesofensyna to dwa leki, które wcześniej zostały uznane za nieodpowiednie do leczenia otyłości, nowe badania pokazują, że mogą być w tym wskazaniu skuteczne. Wraz z metylofenidatem te trzy leki mogą być też bardziej dostępne pod względem finansowym.

Wnioski

Istnieje wiele nowych i pojawiających się leków przeciw otyłości, które prawdopodobnie będą stosowane w Polsce. Tirzepatyd wydaje się jak dotąd najbardziej obiecujący. Przydatność nowych leków należy rozpatrywać pod kątem dostępności ekonomicznej.

Key words: obesity; anti-obesity drugs; overweight; glucagon-like peptide 1; body weight reduction; combination obesity therapy

Wstęp

Otyłość jest rosnącym problemem polskiego społeczeństwa. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje ją jako nieprawidłowe, nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które jest efektem utrzymującego się przez dłuższy czas dodatniego bilansu energetycznego, tzn. stanu, w którym podaż energii przewyższa wydatek energetyczny¹. W praktyce klinicznej dla określenia otyłości używa się zazwyczaj wskaźnika BMI, punkt odcięcia to BMI wynoszące co najmniej 30. Rozpowszechnienie otyłości w Polsce rośnie, tendencję wzrostową pokazują między innymi duże badania WOBASZ (2005 rok) i WOBASZ II (2015 rok) – zgodnie z ich wynikami w ciągu 10 lat odsetek osób otyłych w społeczeństwie zwiększył się o około 4% i w 2015 roku wynosił 24,4% mężczyzn i 25% kobiet². Inne dane statystyczne, jak badania CBOS³ podają nieco inne zakresy odsetka osób otyłych w populacji Polski (21% we wspomnianym badaniu CBOS) ale zawsze wskazują na trend rosnący. Z tego powodu wzrasta także znaczenie farmakoterapii otyłości. Celem tej pracy jest opis nowych, wkraczających w fazę III badań klinicznych leków i substancji, które mogą wkrótce pojawić się na rynku. Farmakoterapia otyłości rozwija się bardzo szybko, wiele substancji w przeszłości było rozważanych w tym zastosowaniu, badania zostały jednak porzucone; inne leki wchodzą natomiast na rynek bardzo szybko po opublikowaniu wyników potwierdzających ich skuteczność. Aby pokazać dynamikę rozwoju tej dziedziny medycyny zdecydowaliśmy się na zamieszczanie informacji o dacie opublikowania niektórych badań, pomimo, że nie mają one praktycznego zastosowania. Chcemy pokazać też w ten sposób, że użycie niektórych z leków ocenionych dawniej jako nieperspektywiczne, ponownie brane jest pod uwagę. Ze względu na przejrzystość tekstu zdecydowaliśmy się zamieścić wnioski dotyczące przydatności leków na końcu każdego z akapitów, a w ostatniej części pracy umieściliśmy ogólne konkluzje.

Sytuacja Obecna

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości (PTLO), wskazania do interwencji farmakologicznej to każdego stopnia otyłość (nawet bez powikłań) lub nadwaga z BMI >27 i co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała¹. Powikłania otyłości obejmują takie choroby jak nadciśnienie tętnicze, stan przedcukrzycowy czy dyslipidemię¹ co pozwala uświadomić sobie procent populacji mogącej potencjalnie kwalifikować się do leczenia farmakologicznego. Do powikłań otyłości zaliczane są także choroby układu ruchu⁴. Obecnie w Polsce do leczenia otyłości zarejestrowane są 4 leki, działające w 3 różnych mechanizmach. Są to: ograniczający wchłanianie tłuszczów orlistat, działający na poziomie ośrodków łaknienia preparat złożony naltreksonu z bupropionem oraz dwa działające metabolicznie analogi GLP-1; liraglutyd oraz semaglutyd⁵¹. Działanie, dawkowanie i rezultaty zastosowania tych 4 leków są szeroko opisane w wytycznych oraz podręcznikach. Wobec braku refundacji farmakoterapii otyłości w Polsce, istotny wydaje się być aspekt finansowy – koszt miesięcznej terapii liraglutylem to około 1200 zł (stan na grudzień 2022). Jednocześnie

bardzo ciężko ocenić jest który z rozwijanych leków może być bardziej przystępny ekonomicznie – informacje te stanowią tajemnice handlowe.

Semaglutyd

Ten długo działający analog GLP-1 jest obecnie dostępny w Polsce w leczeniu cukrzycy typu II i uzyskał już rejestrację EMA do zastosowania w leczeniu otyłości⁶. Na razie preparat semaglutynu przeznaczony do leczenia otyłości na podstawie ogólnoeuropejskiej rejestracji nie jest jednak dostępny w Polsce. Analogii GLP-1 naśladują działanie endogennego hormonu: glukagonopodobnego peptydu 1. Tak jak w przypadku innych analogów GLP-1 mechanizm działania polega na zwiększaniu wydzielania insuliny, zmniejszaniu apetytu i opóźnianiu opróżniania żołądka. Semaglutyd został dopuszczony do leczenia otyłości w ramach serii badań STEP⁶, przytoczone zostaną jedynie najbardziej interesujące rezultaty przeprowadzonych w cyklu badań. Badana populacja obejmowała pacjentów otyłych i mających już za sobą co najmniej jedną nieudaną próbę redukcji masy ciała za pomocą interwencji dietetycznej; wydaje się, że taki dobór badanej populacji miał kłaść nacisk na znaczenie farmakoterapii. W badaniu STEP 4 wykazano spadek wagi o 10,6% już w czasie 20 tygodni⁷, co wydaje się być bardzo dobrym rezultatem, biorąc pod uwagę krótki okres czasu. Wytyczne PTLO podają jako wstępny cel leczenia otyłości redukcję 5-10% masy ciała w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy terapii, a dla takich schorzeń jak stan przedcukrzycowy, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca typu II, tego stopnia zmniejszenie masy stanowi spełnienie zakładanych przez te wytyczne celów klinicznych¹. Co więcej, wykazano również, że semaglutyd jest też wyraźnie skuteczniejszy od dotychczas stosowanego w Polsce w leczeniu otyłości liraglutynu, co wykazało badanie STEP 8. Średni spadek masy ciała uczestników tego badania wynosił 15,8% w przypadku stosowania semaglutynu oraz 6,4% w przypadku liraglutynu; okres leczenia w obydwu przypadkach wynosił 68 tygodni⁸. Semaglutyd bywa już używany w Polsce w leczeniu otyłości, jest to zastosowanie off-label. Choć powszechność może różnić się w zależności od ośrodka, z naszych obserwacji wynika, że takie zastosowanie jest dość częste. Na chwilę obecną nie jest znana polska cena preparatu semaglutynu dedykowanego do leczenia otyłości; biorąc pod uwagę wysokie ceny analogów GLP-1 może być to decydujące w praktycznej możliwości zastosowania leku u wielu pacjentów.

Flozyny

Flozyny działają w mechanizmie blokowania kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2); powodując przez to glukozurię i obniżenie poziomu glukozy we krwi⁹. Ze względu na utratę glukozy z moczem dochodzi też do spadku masy ciała. Pierwsza flozyna została dopuszczona do stosowania na obszarze UE w 2012 roku, w leczeniu cukrzycy; obecnie leki te są zalecane także dużej grupie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową¹⁰. Pierwsze badanie pokazujące spadek masy ciała po zastosowaniu flozyny u pacjentów bez współistniejącej cukrzycy pojawiło się już w 2013 roku. W ciągu 12 tygodni spadek masy ciała wyniósł 2,9% u pacjentów leczonych standardową dawką kanagliflozyny i 2,7% u pacjentów otrzymujących dawkę maksymalną¹¹. Pacjenci otrzymujący placebo zmniejszyli masę ciała o 1,7%. Paradoksalna mniejsza skuteczność większej dawki leku tłumaczona jest przez badaczy niską liczbą uczestników badania – 376 osób¹¹. Warto zauważyć, że spadek masy ciała w porównaniu z placebo wydaje się niewielki. Obserwacje tą potwierdza opublikowane w 2021 roku duńskie badanie, w którym Kristine Færch wraz ze współpracownikami wykazała, że dapagliflozyna w perspektywie 13 tygodniowej terapii okazała się mniej skuteczna od metforminy i samej aktywności fizycznej; bezwzględne wartości wynosiły 2,9% spadku masy ciała dla flozyny, 3,3% dla metforminy i 3,5% dla aktywności fizycznej¹². Mechanizm działania flozyny wymaga obecności dużego stężenia glukozy we krwi, dlatego duże spadki wagi osiągane są przeważnie u chorych ze współistniejącą cukrzycą. Czy flozyny znajdują zatem miejsce w leczeniu otyłości u pacjentów bez współistniejącej cukrzycy? Wydaje się, że tak; ale w połączeniu z analogami GLP-1. Większy spadek masy u pacjentów z cukrzycą typu 2 w sytuacji połączenia obydwu leków¹³ wykazało już w 2016 roku duże, wieloośrodkowe badanie DURATION-8. W badaniu brało udział 695 pacjentów z cukrzycą typu 2, stosowanymi lekami były eksenatyd w dawce 2 mg. na tydzień oraz dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie. Spadek masy ciała dla grupy łączącej obydwa leki wyniósł 3,85%; 1,75% dla analogu GLP-1 i 2,44% dla flozyny¹³. Pierwsze badanie analizujące takie połączenie w leczeniu otyłości zostało opublikowane przez K. Hrisch i współpracowników w 2021 roku. Grupa 114 otyłych kobiet chorujących na PCOS została losowo przydzielona do 5 różnych grup, wśród których znajdowały się grupy przyjmujące eksenatyd i dapagliflozynę oraz obydwie te substancje razem; dawki były takie same jak w badaniu DURATION-8. Spadek wagi po 24 tygodniach terapii wyniósł odpowiednio: 3,92% dla analogu GLP1; 1,34% dla flozyny oraz 5,76% dla obydwu substancji zastosowanych razem. Choć badanie przeprowadzono na grupie pacjentek mających prawidłowe poziomy glikemii na czczo, to zbadano także średni jej spadek w każdej z grup. Był on największy w grupie stosującej obydwa leki; wyniósł on -6,5 mg/dl; wobec -3,2 mg/dl w grupie stosującej eksenatyd i 5 mg/dl w grupie zażywającej flozynę. Wskazuje to na potencjalną funkcję protekcyjną w stanach przedcukrzycowych, często towarzyszących otyłości¹, jaką zapewniałoby połączenie flozyny z analogiem GLP-1 w leczeniu otyłości.

W leczeniu otyłości rozważano także stosowanie podwójnych inhibitorów SGLT-1 oraz SGLT-2. SGLT-1 jest drugim, oprócz SGLT-2, kotransporterem, który reabsorbuje glukozę z moczu. Blokując sam SGLT-2 zablokować można reabsorbcję 30-50% glukozy, przy zablokowaniu obydwu kotransporterów efekt ten jest znacznie większy¹⁴. Jednym z takich podwójnych inhibitorów jest likagliflozyna, która u pacjentów z otyłością zmniejszyła masę ciała o 5,7%, po uwzględnieniu porównania z grupą otrzymującą placebo. Nie zaobserwowano przy tym poważnych efektów ubocznych¹⁵. W 2018 roku firma rozwijająca lek uznała go jednak za nieperspektywiczny¹⁶. Dotychczas likagliflozyna została porównana jedynie z empagliflozyną, gdzie obydwie leki uzyskały podobny efekt w zmniejszaniu masy ciała¹⁷.

Agoniści receptora glukozozależnego peptydu insulinotropowego

Agoniści receptora glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP) to nowa grupa substancji przeznaczona do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Jedynym lekiem działającym w takim mechanizmie jest tirzepatyd, zarejestrowany przez FDA w maju 2022 roku oraz dopuszczony do użytku przez EMA w listopadzie 2022 roku. Lek działa na zasadzie stymulacji zarówno receptora GLP-1, jak i receptora GIP. Najprawdopodobniej powoduje to efekt antagonistyczny¹⁶ i prowadzi do wzmocnienia efektów charakterystycznych dla dotychczas stosowanych analogów GLP-1: zwiększania wydzielania insuliny, zmniejszania apetytu i opóźnianiu opróżniania żołądka. Tirzepatyd został zbadany w leczeniu otyłości oraz nadwagi z co najmniej jedną chorobą będącą powikłaniem nadmiernej masy ciała u pacjentów niemających cukrzycy, w ramach badania SURMOUNT-1, którego wyniki zostały opublikowane niedawno, bo w lipcu 2022 roku. Grupa badawcza liczyła 2539 osób, niezależnie od farmakoterapii interwencja polegała także na zmianie stylu życia: diecie i aktywności fizycznej. Po 72 tygodniach spadek masy ciała, w zależności od dawki, wynosił 15%, 19,5% i 20,9%; dla placebo było to 3,1%. Tirzepatyd porównano także z semaglutydem, który wydaje się najskuteczniejszym⁷⁸ dostępnym obecnie lekiem stosowanym w Polsce w leczeniu otyłości (w zastosowaniu off-label). Badanie trwało 40 tygodni, brało w nim udział 1879 uczestników chorujących na cukrzycę typu 2. Spadek masy po semaglutydzie wynosił średnio 6,7%, dla tirzepatytu, w zależności od dawki, było to 8,5%, 11% lub 12,4%¹⁸. Obecnie trwające badania SURMOUNT-3 i SURMOUNT-4 mają zbadać skuteczność tirzepatytu w leczeniu otyłości po nieudanej interwencji polegającej na zmianie trybu życia oraz utrzymywanie się spadku masy ciała po leczeniu (kody badań w amerykańskim rejestrze badań klinicznych NCT04657016 i NCT04660643). Potwierdzenie skuteczności leku w tym drugim przypadku oznaczać będzie częściowe rozwiązanie powszechnego¹ ponownego zwiększenia wagi po leczeniu, popularnie zwanego efektem jo-jo. Brak obecnie badań porównujących tirzepatyd i semaglutyd w leczeniu otyłości u pacjentów bez cukrzycy typu 2 i w połączeniu ze zmianą stylu życia, według doniesień prasowych producent tirzepatytu zamierza przeprowadzić takie porównanie¹⁹. W USA producent zamierza zarejestrować tirzepatyd do leczenia otyłości w ramach tak zwanej szybkiej ścieżki²⁰. Na chwilę obecną brakuje informacji o podobnym postępowaniu w Europie; lek jest na razie zarejestrowany przez EMA jedynie w terapii cukrzycy typu II.

Potrójni agoniści receptorów: GIP, GLP-1 i glukagonowych

Substancją łączącą działanie tirzepatytu i dodatkowo stymulującą receptory glukagonu jest lek znany pod nazwą kodową LY3437943. Obecnie (grudzień 2022) istnieją jedynie dwa badania dotyczące jego skuteczności, opublikowane w sierpniu i październiku 2022 roku. Zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmu będące efektem działania najskuteczniejszych w leczeniu otyłości⁷⁸ leków inkretynowych powoduje spadek wydatków energetycznych organizmu, co stoi w sprzeczności z celem leczenia, jakim jest spadek masy ciała¹⁶. LY3437943 wydaje się rozwiązywać ten problem - stymulacja receptora glukagonowego zwiększa ten wydatek, co powoduje w efekt koantagonistyczny i zwiększenie spadku masy ciała. Wskazują na to badania LY3437943 przeprowadzone na otyłych myszach w warunkach pomiaru termicznie zamkniętego, gdzie badano ilość wydzielonego przez gryzonie ciepła²¹. Myszy z grupy badawczej otrzymywały LY3437943, myszy z grupy kontrolnej miały dodatkowo zmniejszoną ilość przyjmowanych kalorii, tak aby odpowiadała ona myszom z grupy otrzymującej LY3437943, gdzie na ilość spożywanego pokarmu wpływał efekt inkretynowy leku. Przy takiej samej ilości dostarczanych kalorii, wydatek energetyczny myszy otrzymujących LY3437943 był większy i wynosił około 11 kcal dziennie wobec 7 kcal u myszy z grupy kontrolnej. Po zakończeniu pierwszej części eksperymentu i powrotu do poprzedniej ilości pokarmu myszy otrzymujące lek utrzymały spadek masy ciała. W trakcie eksperymentu aktywność fizyczna w grupie otrzymującej lek nie była zwiększona. W badaniach na gryzoniach LY3437943 powodował również większy spadek masy ciała niż tirzepatyd, było to około 85% wobec około 65%. Tak duża różnica tłumaczona jest przez autorów badania tym, że choć tirzepatyd również dodatnio wpływa na wydatek energetyczny organizmu, to LY3437943 zwiększa go w większym stopniu przez opisaną stymulację receptora glukagonowego. Podanie dokładnych danych liczbowych dotyczących badania nie jest możliwe, ponieważ w publikacji zamieszczone zostały jedynie wykresy²¹. W tej samej pracy opisane zostały rezultaty pierwszego badania LY3437943 przeprowadzone na ludziach. W badaniu brało udział 45 zdrowych ochotników z prawidłową masą ciała, którym jednokrotnie podano LY3437943 (uczestnikom badania podane zostały różne dawki) lub placebo. Średni spadek wagi dla najwyższej dawki 6 mg leku wyniósł 3,39 kg i

osiągnął maksimum 8 dni po jego podaniu i utrzymał się w okresie obserwacji wynoszącym 43 dni. Autorzy określili skuteczność tej jednorazowej interwencji jako podobną do miesięcznego leczenia tirzepatydem²¹. W drugim badaniu leku LY3437943 wzięło udział 72 pacjentów z cukrzycą typu 2, podwyższonym poziomem HbA1c (>7%) oraz BMI wynoszącym od 23 do 50. Leczenie trwało 12 tygodni, a lek podawany był raz w tygodniu w różnych dawkach. Zanotowano znaczące zmniejszenie procenta HbA1c, wynoszące od 1,2% do 1,6% oraz średni spadek masy ciała wynoszący 8,96 kg dla najwyższej dawki. Porównano również częstość występowania objawów ubocznych z pacjentami należącymi do tej samej grupy badawczej, którzy otrzymywali dulaglutyd lub placebo. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami były typowe dla dotychczas stosowanych analogów GLP-1 dolegliwości pokarmowe, wystąpiły u 63% osób przyjmujących LY3437943, 60% przyjmujących dulaglutyd i 54% przyjmujących placebo²². Obydwa badania kliniczne były badaniami pierwszej fazy, należy oczekiwać nowych prób klinicznych badających skuteczność LY3437943 w leczeniu otyłości przeprowadzonych na większych grupach badawczych.

Inhibitory wchłaniania tłuszczu

Zdecydowaną większość zawartych w diecie tłuszczu stanowią trójglicerydy. W dwunastnicy są one rozkładane do kwasów tłuszczowych oraz 2 – monoglicerydów, które następnie wchłaniane są do enterocytów, gdzie ulegają ponownej resyntezie do trójglicerydów. Zresyntetyzowane trójglicerydy, wraz z innymi lipidami, tworzą kompleksy – chylomikrony, które wchłaniane są przez limfę²³. W procesie ponownego tworzenia trójglicerydów bierze udział enzym: acylotransferaza diglicerydowa 1 (DGAT1); zmniejszenie aktywności enzymu doprowadzić powinno do zmniejszonego wchłaniania tłuszczu ze światła jelita poprzez hamowanie wytwarzania dostępnych dla limfy trójglicerydów. Badania przeprowadzone na ludziach potwierdziły dobry efekt metaboliczny (zmniejszenie syntezy trójglicerydów o 75% w porównaniu z placebo) inhibitora DGAT1, zwracając jednocześnie uwagę na silne efekty uboczne – nudności, wymioty i biegunkę²⁴. Pomimo, że inhibitor DGAT1 okazał się skuteczny w zmniejszaniu masy ciała w badaniach przeprowadzonych na otyłych psach, zmniejszając masę ciała o 11% w ciągu 21 dni²⁵, dalszy rozwój leku został oceniony jako mało perspektywiczny ze względu na wspomniane efekty uboczne^{16 24}. W listopadzie 2022 roku opublikowano jednak wyniki badań inhibitora innego enzymu biorącego udział w resyntezie trójglicerydów – acylotransferazy monoacyloglicerolowej 2 (MGAT2). Wykazano skuteczność tego leku w badaniach przeprowadzonych na myszach – zmniejszenie markerów zapalenia i włóknienia w niealkoholowym tłuszczowym zapaleniu wątroby. W badaniu przeprowadzonym na 36 otyłych uczestnikach nie zaobserwowano natomiast działań ubocznych, którymi charakteryzował się inhibitor DGAT1²⁶. Jeżeli inhibitor MGAT2 okaże się skutecznym w zmniejszaniu masy ciała u ludzi, to może stanowić obiecujący kierunek w leczeniu otyłości.

Tesofensyna

Innym lekiem, który wydawał się być mało perspektywiczny, a obecnie udowodniono jego skuteczność, jest tesofensyna. Jest to inhibitor presynaptycznego wychwytu noradrenaliny, dopaminy i serotoniny, pierwotnie zaprojektowany do leczenia choroby Alzheimera i Parkinsona¹⁶. W oryginalnym przeznaczeniu lek okazał się nieskuteczny, zaobserwowano jednak, że powoduje spadek masy ciała. Potwierdziło to opublikowane już w 2010 roku badanie, gdzie 32 mężczyzn z nadwagą lub otyłością przyjmowało lek lub placebo przez 2 tygodnie. Uczestnicy badania mieli przy tym zachować dotychczasowy styl życia i nawyki żywieniowe. W grupie badawczej spadek masy ciała wyniósł 1,8 kg, zaobserwowano także spadek apetytu oraz wcześniejsze uczucie sytości. Lek zwiększał także wydatek energetyczny organizmu, zjawisko to zaobserwowano jednak tylko w nocy²⁷. W 2013 roku A. Astrup i współpracownicy przeprowadzili na większej grupie badawczej (203 uczestników z BMI pomiędzy 30 a 40) dłuższe, trwające 24 tygodnie badanie, gdzie podanie tesofensyny zostało połączone z interwencją dietetyczną. Po 24 tygodniach spadek masy ciała w grupie przyjmującej placebo wyniósł 2%, w grupach kontrolnych, w zależności od dawki, było to 4,5%, 9,2% i 10,6%. Autorzy zwrócili jednak uwagę na skutki uboczne, inne niż objawy z układu pokarmowego, będące efektami mechanizmu działania leku: suchość w ustach i bezsenność. Zwiększeniu uległa także częstość akcji serca²⁷. Według doniesień prasowych producenta lek pozytywnie przeszedł przez badania III fazy, w których uzyskano średni spadek masy ciała o 10% w ciągu 6 miesięcy²⁸. Badania te nie zostały jednak opublikowane; obecnie na stronie producenta znajduje się informacja, że prace nad lekiem zostały wstrzymane z powodu braku funduszy²⁹. W maju 2022 roku zostały natomiast opublikowane wyniki badań III fazy przeprowadzonych przez producenta w Danii; tesofensyna została tutaj połączona z metoprololem, dodanym w celu zniesienia skutków ubocznych terapii tesofensyną³⁰. Zbadany został wpływ leku na leczenie otyłości podwzgórzowej, trwające 24 tygodnie badanie ukończyło 18 z 21 uczestników; dodatkowy spadek masy ciała względem placebo wyniósł 6,3%. Autorzy zwracają uwagę, że jeden z uczestników wycofał się z badania ze względu na stany lękowe; badacze stwierdzili, że choć mógł je spowodować metoprolol, to bardziej prawdopodobny jest wpływ tesofensyny. Inne, istotnie częstsze względem placebo, skutki uboczne występujące wśród uczestników badania to suchość w ustach, bóle głowy i bezsenność³⁰. Wydaje się, że lek, choć obiecujący, wymaga dalszych badań, zwłaszcza w zakresie owych działań ubocznych oraz dalszych badań u pacjentów z innymi niż podwzgórzowe, przyczynami otyłości, a także

stworzenia większych grup badawczych. Tesofensyna jest lekiem badanym od dawna i być może (niemożliwe jest dojście do wiarygodnych źródeł) okaże się konkurencyjna ekonomicznie.

Metylofenidat

Metylofenidat jest lekiem stosowanym w leczeniu ADHD, spadek masy ciała jest znanym skutkiem ubocznym jego stosowania³¹. Prawdopodobny mechanizm to spadek apetytu w wyniku zwiększenia przebieżności dopaminergicznego³². W przeprowadzonym na niewielkiej, bo 9 osobowej, grupie otyłych mężczyzn spadek przyjmowanych kalorii w trakcie konsumpcji posiłku określanego przez autorów jako „bardzo smaczny” (pizza) wyniósł 34%. Na chwilę obecną brak jest innych badań dotyczących zastosowania metylofenidatu w otyłości spowodowanej błędami dietetycznymi i stylem życia - opublikowane dotychczas prace potwierdzają jedynie spadek masy ciała u dzieci w przypadku otyłości podwzgórzowej lub w powodujących hiperfagię mutacjach monogenowych. Istnieje natomiast trwające badanie (kod badania NCT02754258), mające sprawdzić wpływ metylofenidatu na spadek masy ciała u otyłych dorosłych; ADHD jest kryterium wykluczającym uczestnictwo. Badanie planowo miało zakończyć się w 2018 roku, dotychczas nie opublikowano jego wyników. Choć metylofenidat z pewnością byłby lekiem dostępnym ekonomicznie (cena za miesięczną terapię dawką 20 mg. w grudniu 2022 wynosiła 76 zł), brak jest także wiarygodnych ocen dotyczących możliwości wywoływania psychoz u dorosłych w przypadku długotrwałego leczenia.

Bimagrumab

Bimagrumab jest przeciwciałem blokującym receptory typu II dla aktywiny, uniemożliwiając w ten sposób wiązanie się czynników naturalnie ograniczających wzrost mięśni³³. Dokładny mechanizm działania leku pozostaje nieznany. W pierwszym opisanym badaniu bimagrumabu na ludziach, 16 uczestnikom eksperymentu z nieprawidłową masą ciała, podano pojedynczą dawkę przeciwciał lub placebo i po 10 tygodniach sprawdzono efekt interwencji. Zastosowanie leku spowodowało zmniejszenie się masy tłuszczu zawartego w ciele o 7,9%, przy braku wpływu na całkowitą masę ciała³⁴. W drugim, większym badaniu 75 osobom z nieprawidłową masą ciała oraz cukrzycą typu 2 przez 48 tygodni, w 4 – tygodniowych interwałach, podawano bimagrumab lub placebo, obydwie grupy otrzymały też porady dotyczące zmiany stylu życia – diety oraz ćwiczeń. Spadek tłuszczowej masy ciała wyniósł 20,5% w grupie badawczej i 0,5% w grupie kontrolnej, a spadek masy ciała odpowiednio 6,5% i 0,8%. W grupie badawczej znacznie większy był też spadek obwodu talii (9 cm. vs. 0,5 cm.) oraz hemoglobiny glikowanej (0,76 punktów procentowych vs. 0,04 punktu procentowego)³³. W obydwu badaniach zanotowano zwiększenie się beztłuszczowej masy ciała (masa ciała bez uwzględnienia tkanki tłuszczowej, mierzona metodami densytometrycznymi) w grupach badawczych; w pierwszym badaniu był to wzrost o 2,7%, w drugim o 3,6%. Bimagrumab wydaje się zatem wygodnym (iniekcje raz na 4 tygodnie) i korzystnie wpływającym na profil metaboliczny lekiem, który może zostać zastosowany w leczeniu otyłości. Zwiększanie przez lek beztłuszczowej masy ciała może oznaczać korzystny wpływ na metabolizm kości i zwiększanie ich gęstości; pomimo, że na uczestnikach większego z badań przeprowadzono również badanie densytometryczne³³, to autorzy nie zdecydowali się na opisanie zmian w gęstości kości osób biorących udział w badaniu.

FGF21

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) to hormon peptydowy, mający wiele mechanizmów działania na komórki organizmu, jego wpływ można określić jako aktywowanie katabolizmu białek oraz promowanie homeostazy metabolicznej³⁵. Istnieją próby kliniczne potwierdzające korzystny wpływ FGF21 na organizm, częściowo przeprowadzane na otyłych pacjentach.^{36,37} W grupach badawczych stwierdzano między innymi spadek poziomu lipidów we krwi, poziomu glukozy na czczo, stopnia stłuszczenia wątroby czy zwiększenie poziomu frakcji HDL i insulinowrażliwości. Egzogenne analogi FGF21 charakteryzują się słabą farmakokinetyką: krótkim okresem półtrwania³⁵ i wysokim powinowactwem do proteasomów³⁸. Z tego powodu rozważaną opcją zwiększenia poziomu aktywnego FGF21 w organizmie, jest terapia genowa. Skuteczność takiej metody została już wykazana na otyłych myszach, w eksperymencie zastosowano podskórną podaż mRNA kodującego ludzką wersję białka³⁵; wykazano obecność aktywnego białka o lepszych właściwościach farmakokinetycznych oraz spadek masy ciała i poprawę parametrów metabolicznych³⁸.

Wnioski

Nowe metody farmakoterapii otyłości rozwijają się w bardzo szybkim tempie, a leki, które wydawały się być nieperspektywiczne są ponownie poddawane badaniom. Lekiem o skokowo większym potencjale od poprzedników jest tirzepatyd, może okazać się nim także potrójny agonista receptorów GIP, GLP-1 i glukagonowych LY3437943; wymaga to jednak dalszych badań porównawczych. Ważną kwestią pozostaje także dostępność ekonomiczna leków; obiecującymi pod tym względem substancjami są metylofenidat i tesofensyna. Ze względu na zwiększający się odsetek osób otyłych w społeczeństwie polskim rola farmakoterapii otyłości będzie zapewne rosła.

Bibliografia:

1. Bąk-Sosnowska M., Białkowska M., Bogdański P., Chomiuk T., Gałązka-Sobotka M., Holeccki M., Jarosińska A., Jezierska M., Kamiński P., Kłoda K., Kręgielska-Narożna M., Lech M., Mamcarz A., Mastalerz-Migas A., Matyjaszek-Matuszek B., Ostrowska L., Pła WM. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med Prakt wyd specj*. Published online 2022:1-87.
2. Piwońska A, Piotrowski W, Kozela M, et al. Cardiovascular diseases prevention in Poland: results of WOBASZ and WOBASZ II studies. *Kardiol Pol*. 2018;76(11):1534-1541. doi:10.5603/KP.A2018.0154
3. Rutkowska M. Czy Polacy mają problem z nadwagą? *Cent Badań Opinii Społecznej*. 2019;(103):1-4. https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2019/K_103_19.PDF
4. Capodaglio P, Gobbi M, Donno L, et al. Effect of Obesity on Knee and Ankle Biomechanics during Walking. *Sensors (Basel)*. 2021;21(21). doi:10.3390/S21217114
5. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp internetowy pod adresem <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> w dniach 2.12-29.12.2022.
6. Wegovy | European Medicines Agency. Accessed January 12, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>
7. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/JAMA.2021.3224
8. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/JAMA.2021.23619
9. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-230. doi:10.1007/S40265-019-1057-0
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB368
11. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(4):1042-1049. doi:10.1002/OBY.20663
12. Færch K, Blond MB, Bruhn L, et al. The effects of dapagliflozin, metformin or exercise on glycaemic variability in overweight or obese individuals with prediabetes (the PRE-D Trial): a multi-arm, randomised, controlled trial. *Diabetologia*. 2021;64(1):42-55. doi:10.1007/S00125-020-05306-1
13. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1004-1016. doi:10.1016/S2213-8587(16)30267-4
14. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes*. 2013;62(10):3324-3328. doi:10.2337/DB13-0604
15. He YL, Haynes W, Meyers CD, et al. The effects of licogliflozin, a dual SGLT1/2 inhibitor, on body weight in obese patients with or without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1311-1321. doi:10.1111/DOM.13654
16. Rebello CJ, Greenway FL. Obesity medications in development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(1):63-71. doi:10.1080/13543784.2020.1705277
17. de Boer RA, Núñez J, Kozlovski P, Wang Y, Proot P, Keefe D. Effects of the dual sodium-glucose linked transporter inhibitor, licogliflozin vs placebo or empagliflozin in patients with type 2 diabetes and heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1346-1356. doi:10.1111/BCP.14248
18. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMOA2107519/SUPPL_FILE/NEJMOA2107519_DATA-SHARING.PDF
19. Lilly goes head-to-head again, this time in obesity | Evaluate. Accessed January 15, 2023. <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/corporate-strategy-snippets/lilly-goes-head-head-again-time-obesity>
20. Lilly receives U.S. FDA Fast Track designation for tirzepatide for the treatment of adults with obesity, or overweight with weight-related comorbidities | Eli Lilly and Company. Accessed January 15, 2023. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-receives-us-fda-fast-track-designation-tirzepatide>
21. Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor

- agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022;34(9):1234-1247.e9. doi:10.1016/j.cmet.2022.07.013
22. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet.* 2022;400(10366):1869-1881. doi:10.1016/s0140-6736(22)02033-5
 23. Brzozowski T. *Konturek - Fizjologia Człowieka.*; 2019.
 24. Denison H, Nilsson C, Kujacic M, et al. Proof of mechanism for the DGAT1 inhibitor AZD7687: results from a first-time-in-human single-dose study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):136-143. doi:10.1111/DOM.12002
 25. Nakajima K, Chatelain R, Clairmont KB, et al. Discovery of an Orally Bioavailable Benzimidazole Diacylglycerol Acyltransferase 1 (DGAT1) Inhibitor That Suppresses Body Weight Gain in Diet-Induced Obese Dogs and Postprandial Triglycerides in Humans. *J Med Chem.* 2017;60(11):4657-4664. doi:10.1021/ACS.JMEDCHEM.7B00173/SUPPL_FILE/JM7B00173_SI_002.PDF
 26. Cheng D, Zinker BA, Luo Y, et al. MGAT2 inhibitor decreases liver fibrosis and inflammation in murine NASH models and reduces body weight in human adults with obesity. *Cell Metab.* 2022;34(11):1732-1748.e5. doi:10.1016/J.CMET.2022.10.007
 27. Sjödin A, Gasteyger C, Nielsen AL, et al. The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(11):1634-1643. doi:10.1038/IJO.2010.87
 28. Saniona's tesofensine meets primary and secondary endpoints. Accessed January 18, 2023. <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/12/17/1667781/0/en/Saniona-s-tesofensine-meets-primary-and-secondary-endpoints-in-Phase-3-obesity-registration-trial.html>
 29. Tesomet - Saniona. Accessed January 18, 2023. <https://saniona.com/pipeline/tesomet/>
 30. Huynh K, Klose M, Krogsgaard K, et al. Randomized controlled trial of Tesomet for weight loss in hypothalamic obesity. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):687-700. doi:10.1530/EJE-21-0972
 31. Medikinet. Charakterystyka produktu leczniczego. Pobrane ze strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Medikinet_5_10_20_tabl_5_10_20.pdf.
 32. Leddy JJ, Epstein LH, Jaroni JL, et al. Influence of methylphenidate on eating in obese men. *Obes Res.* 2004;12(2):224-232. doi:10.1038/OBY.2004.29
 33. Heysfield SB, Coleman LA, Miller R, et al. Effect of Bimagrumb vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open.* 2021;4(1). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.33457
 34. Garito T, Roubenoff R, Hompesch M, et al. Bimagrumb improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):94-102. doi:10.1111/DOM.13042
 35. Jimenez V, Jambrina C, Casana E, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med.* 2018;10(8). doi:10.15252/EMMM.201708791
 36. Shao W, Jin T. Hepatic hormone FGF21 and its analogues in clinical trials. *Chronic Dis Transl Med.* 2021;8(1):19-25. doi:10.1016/J.CDTM.2021.08.005
 37. Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2013;18(3):333-340. doi:10.1016/J.CMET.2013.08.005
 38. Bartesaghi S, Wallenius K, Hovdal D, et al. Subcutaneous delivery of FGF21 mRNA therapy reverses obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2022;28:500-513. doi:10.1016/j.omtn.2022.04.010