

MAZUREK, Magdalena, BIAŁOWAŚ, Edyta, DYBAŁA, Ewelina, CUBER, Iwona & AGHADI, Artur. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(4):196-205. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.022> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42726> <https://zenodo.org/record/7672162>

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. Przepisane 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 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: 22.01.2023. Revised: 22.02.2023. Accepted: 23.02.2023.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of obesity

Wpływ agonistów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) na leczenie otyłości

Magdalena Mazurek
magdalenamazurek.95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8196-3180>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Edyta Białowaś
edytaacc@interia.pl
<https://orcid.org/0000-0001-6002-5689>
Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Rzeszowie, Rycerska 4

Ewelina Dybała
ewelina.dybala@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6285-822X>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Iwona Cuber
cuber.iwona@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0507-0126>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Artur Aghadi
aghadi.artur1995@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9020-0433>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Abstract

Background: Obesity is an increasing problem in the modern world due to increased morbidity and due to its clinical consequences. It is a chronic disease that causes the development of numerous complications, such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes or cancer. The problem of the excessive body weight is global and affects over 2 billion people around the world. Due to the increasing problem of obesity, pharmacotherapy is recommended in patients with BMI ≥ 30 kg/m² or BMI ≥ 27 kg/m² with accompanying risk factors.

To fight obesity, however, we primarily use lifestyle modification methods, such as a rational and balanced diet based on reduced caloric content and a low-carbohydrate diet. Another aspect is the use of the optimal amount of exercise of moderate intensity. Only the combination of all these methods gives a real chance for long-term weight loss and maintenance.

Scientific research on GLP-1 analogue drugs such as semaglutide and liraglutide brings us a lot of prospects. The mechanism of their action is based on mimicking the natural GLP-1 secreted in the body.

Aim of the study: The following article as an analysis of the current medical knowledge on the effectiveness and safety of obesity treatment with GLP-1 agonists based on available publications.

Methods and materials: Literature review based on PubMed data using the following key words: obesity; semaglutide; Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists

State of knowledge: GLP-1 receptor agonists are incretin drugs. This class of drugs has been approved by the FDA for the treatment of type 2 diabetes.

Results: 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.

Key words: obesity; Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists; semaglutide

Abstrakt

Wstęp: Otyłość jest narastającym problemem we współczesnym świecie ze względu na zwiększoną zachorowalność oraz konsekwencje kliniczne. Jest to choroba przewlekła, która powoduje rozwój wielu powikłań, takich jak choroby układu krążenia, cukrzyca typu 2 czy nowotwory. Problem nadmiernej masy ciała ma charakter globalny i dotyka ponad 2 miliardy ludzi na całym świecie. Ze względu na narastający problem otyłości farmakoterapię zaleca się u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 27 kg/m² z towarzyszącymi czynnikami ryzyka.

Do walki z otyłością stosujemy jednak przede wszystkim metody modyfikacji stylu życia takie jak racjonalna i zbilansowana dieta oparta na zmniejszonej kaloryczności oraz ubogowęglowodanowa. Kolejnym aspektem jest zastosowanie optymalnej ilości wysiłku o intensywności umiarkowanej. Dopiero połączenie wszystkich tych metod daje realną szansę na długotrwałe zmniejszenie i utrzymanie masy ciała.

Bardzo dużo perspektyw przynioszą nam badania naukowe nad lekami analogami GLP-1 takimi jak semaglutyd oraz liraglutyd. Mechanizm ich działania jest oparty na naśladowaniu naturalnej GLP-1 wydzielanej w organizmie.

Cel pracy: Poniższy artykuł jest analizą aktualnej wiedzy medycznej na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia otyłości agonistami GLP-1 w oparciu o dostępne publikacje.

Metody i materiały: Przegląd piśmiennictwa na podstawie danych PubMed z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: otyłość; semaglutyd; Agoniści glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).

Stan wiedzy: Agoniści receptora GLP-1 są lekami inkretynowymi. Ta klasa leków została zatwierdzona przez FDA do leczenia cukrzycy typu 2.

Wyniki: Liczne badania wykazały, że przewlekłe ogólnoustrojowe podawanie agonistów GLP-1 prowadziło do utraty masy ciała i pomagało w utrzymaniu niższej masy ciała. Jako główny mechanizm podaje się zmniejszenie spożycia pokarmu.

Słowa kluczowe: otyłość; agoniści glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1); semaglutyd

Wprowadzenie

Otyłość definiowana jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, które ma wpływ na zdrowie oraz życie. Wskaźnik masy ciała (BMI) to prosty wskaźnik masy ciała do wzrostu, który jest powszechnie stosowany do klasyfikacji otyłości u dorosłych. Jest to waga osoby w kilogramach podzielona przez kwadrat jej wzrostu w metrach (kg/m²). Wynik od 30 do 34 oznacza otyłość I stopnia, od 35 do 39 otyłość II stopnia, natomiast powyżej 40 otyłość III stopnia [1].

Rycina 1. Kategorii BMI. WHO 1997.

Kategorie BMI (wg WHO 1997)	
Kategoria	BMI [kg/m ²]
Niedowaga	<18,5
Prawidłowa masa ciała	18,5-24,9
Nadwaga	25,0-29,9
Otyłość stopnia I	30,0-34,9
Otyłość stopnia II	35,0-39,9
Otyłość stopnia III	≥ 40

Należy jednak pamiętać, że wskaźnik BMI posiada pewne ograniczenia, nie należy go stosować u kobiet w ciąży, może być zawyżony u osób uprawiających sport lub pracujących fizycznie z powodu zwiększenia masy

mięśniowej. Na wskaźnik BMI wpływają również: stan nawodnienia (odwodnienie, obrzęki), gromadzenie płynu w trzeciej przestrzeni (np. wodobrzusze), ubytek masy mięśniowej w przebiegu chorób neurologicznych. Wskaźnik BMI charakteryzuje się dużą swoistością (94-96% dla mężczyzn, 98-100% dla kobiet) i małą czułością (35-37% dla mężczyzn, 48-50% dla kobiet). Wskaźnikiem odzwierciedlającym dystrybucję tkanki tłuszczowej jest pomiar obwodu talii [10].

Otyłość jest przewlekłą chorobą, która ma wpływ na rozwój licznych powikłań, takich jak cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, czy rozwój nowotworów.

Na epidemię otyłości ma obecnie wpływ wiele czynników, zarówno genetycznych, jak i społeczno-ekonomicznych, takich jak zmiana wzorców żywieniowych, zmniejszona aktywność fizyczna czy postępująca urbanizacja [1].

Największe ryzyko powikłań istnieje w przypadku otyłości brzusznej, dlatego istotnym z punktu widzenia rokowniczego jest wyodrębnienie tej grupy pacjentów, 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 istotnie zwiększoną liczbą zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Liczne badania wykazują statystyczny związek między obwodem talii a śmiertelnością i zachorowalnością w kohortach epidemiologicznych. Zostało to potwierdzone w przeglądzie systematycznym i analizie 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) [2].

Możliwa jest ocena składu ciała metodą bioimpedancji. Na podstawie tego pomiaru otyłość u mężczyzn diagnozujemy, jeżeli zawartość tłuszczu w ciele przekracza 25%, a u kobiet 30% [10].

Obecnie istnieje niewiele leków zatwierdzonych przez FDA (Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Żywności i Leków) metod leczenia farmakologicznego dla pacjentów z otyłością, a zatem istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna. Obecnie bada się zastosowanie analogów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) jako możliwej opcji leczenia otyłości.

Epidemiologia

Raporty WHO donoszą, że w 2016 roku wśród osób powyżej 18 roku życia, aż 39% mężczyzn i 40% kobiet populacji światowej miało nadwagę lub otyłość. Na całym świecie jest około 2 miliardów osób cierpiących na nadwagę i około 650 milionów chorych na otyłość. W samej Polsce co czwarta osoba zmagająca się z otyłością, jest około 8 milionów osób otyłych.

Od 1975 do 2016 roku częstość występowania otyłości wzrosła trzykrotnie całym świecie, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [1]. Największe wartości odsetka osób z otyłością w roku 2016 występowały w Stanach Zjednoczonych (36,2%), Jordanii (35,5%), Arabii Saudyjskiej (35,4%), Katarze (35,1%). Najniższy odsetek występuje w Wietnamie (2,1%).

Szacuje się, że w 2016 roku 13% populacji świata było otyłych, a co najmniej 2,8 miliarda ludzi rocznie umiera z powodu nadwagi lub otyłości [3].

Modyfikacja stylu życia

Podstawą leczenia otyłości pozostaje modyfikacja stylu życia. Osobom z otyłością zaleca się utratę co najmniej 10% masy ciała poprzez połączenie diety, aktywności fizycznej i terapii behawioralnej. Znaczącą, krótkotrwałą utratę masy ciała można osiągnąć poprzez spożywanie diet z kontrolowanymi porcjami. Długoterminową kontrolę masy ciała można osiągnąć poprzez wysoki poziom aktywności fizycznej. W wielu przypadkach modyfikacja stylu życia prowadzi do dramatycznej utraty masy ciała, co prowadzi do znacznego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [4].

Do tej pory nie pojawiła się żadna wyraźnie wiodąca dieta, ograniczenie kalorii pozostaje powszechnym czynnikiem utraty wagi, niezależnie od makroskładników odżywczych. W leczeniu otyłości National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zaleca aktualne wytyczne dotyczące podejścia dietetycznego o niższym poborze energii niż wydatek, deficyt 600 kcal/dzień (poprzez dietę niskowęglowodanową lub dietę niskotłuszczową), rozważenie diety niskowęglowodanowej na 800-1600kcal/ dzień kompletnej pod kątem odżywczym. Głodówki 200-800 kcal/ dzień nie są zalecane [5].

Aby zapobiegać otyłości WHO zaleca, aby 20-35% dobowego zapotrzebowania energetycznego pokrywały tłuszcze. Nie więcej niż 10% energii z tłuszczów może pochodzić z nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA), co najmniej 6% tej energii powinny zapewniać wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA). Jednonienasycone kwasy tłuszczowe o konfiguracji trans (TFA) nie powinny przekraczać 10% energii pochodzącej z tłuszczów. TFA występują w żywności typu fast food, wyrobach cukierniczych. Należy również przestrzegać, aby w spożyciu PUFA omega 6 i omega 3 zachowana była proporcja 4:1. Zalecane jest dobowe spożycie węglowodanów pokrywające 55-75% energetyczności diety, w tym węglowodany proste powinny dostarczać <10% energii. Białko zwierzęce i roślinne powinno pokrywać 10-15% energetyczności diety [10].

Interwencje mające na celu motywowanie do zmian behawioralnych (np. promocja zdrowia, edukacja żywieniowa, zachęty do zdrowego trybu życia, marketing społeczny) oraz egzekwowanie działań, które zmniejszają przyczyny otyłości mogą mieć silny wpływ na ograniczenie kryzysu związanego z otyłością [4].

Celem jest zmniejszenie masy ciała o około 10% w czasie 3-6 miesięcy, później utrzymywanie tej zmniejszonej masy ciała przez kilka miesięcy, a następnie powinny podjęte być dalsze działania w celu redukcji masy ciała. Szybka redukcja masy ciała nie jest korzystna dla zdrowia, jednym z jej zagrożeń jest ryzyko rozwoju stłuszczenia wątroby i kamicy żółciowej oraz wiąże się ze wzrostem masy ciała w perspektywie długofalowej, efekt jo-jo. Stosowanie bardzo restrykcyjnej diety może spowodować niedobory witamin i mikroelementów. Kluczowe jest wprowadzenie diety zbilansowanej, wdrożenie zdrowych nawyków żywieniowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Do niekorzystnych nawyków żywieniowych, które należy omówić pacjentem a następnie je wyeliminować należą: jedzenie podczas oglądania telewizji, uspokajanie się jedząc posiłki, spożywanie posiłków o niewłaściwych składzie, jedzenie w pośpiechu, jedzenie w czasie odczuwania największego głodu, dojadanie pomiędzy posiłkami, nieregularne spożywanie posiłków. Korzystne jest prowadzenie dzienniczka żywieniowego przez co najmniej 3 miesiące. W dzienniczku pacjent zapisuje spożyte posiłki, ich skład, wagę, kaloryczność. Należy również pamiętać o zapisywaniu spożytych płynów, z wyjątkiem wody, kawy i herbaty niesłodzonej [10].

W profilaktyce otyłości rekomendowany jest wysiłek fizyczny co najmniej 30, optymalnie 60 minut dziennie, o intensywności umiarkowanej. W zapobieganiu dalszemu przyrostowi masy ciała zalecana jest aktywność fizyczna 60 - 90 minut dziennie, o intensywności umiarkowanej.

Umiarkowany wysiłek fizyczny jest definiowany jako aktywność fizyczna powodująca wzrost tętna do poziomu 40-60 % tętna maksymalnego i prowadzący do utraty 150-200 kcal w czasie 30 minut.

Tętno maksymalne należy wyliczyć ze wzoru: 220 minus wiek pacjenta. Zalecany jest wysiłek dynamiczny, tlenowy angażujący duże grupy mięśni.

Formy aktywności fizycznej rekomendowane dla osób otyłych:

- szybki marsz
- jazda na rowerze
- pływanie i ćwiczenie w wodzie
- *nordic walking* [10]

Poza ćwiczeniami tlenowymi zalecane są również ćwiczenia oporowe:

- 8 -10 ćwiczeń wzmacniających poszczególne grupy mięśni (zwiększenie masy mięśniowej)
- 2-3 razy w tygodniu po 12- 15 powtórzeń z zaangażowaniem 30-50% maksymalnej siły mięśniowej
- serię ćwiczeń można wykonywać 1-3 razy, a przerwy między seriami powinny wynosić 30 -60 sekund [10] [23]

Przed wdrożeniem regularnych treningów fizycznych powinno ocenić się pacjenta pod kątem kardiologicznym. Obejmuje to wykonanie spoczynkowego badania elektrokardiograficznego (EKG), testu wysiłkowego i oceny sprawności fizycznej pacjenta.

Ponadto u pacjentów otyłych, u których dotychczas nie wykonano badań w kierunku cukrzycy, należy wykonać oznaczenie stężenia glukozy na czczo i jeśli istnieją wskazania to wykonanie testu doustnej tolerancji glukozy (OGTT) z 75 g glukozy.

Jeśli nie dysponujemy aktualnymi wynikami badań profilu lipidowego, stężenia w surowicy kwasu moczowego i TSH AST ALT, należy zlecić wykonanie powyższych badań laboratoryjnych.

Diagnostyka różnicowa wtórnych przyczyn otyłości

- zespół Cushinga
- niedoczynność tarczycy
- uszkodzenie podwzgórza, guzy mózgu, dystrofia tłuszczowo - płciowa (zespół Babińskiego i Frohlicha)
- guz insulinowy (insulinoma)
- stosowanie niektórych leków np. glikokortykosteroidów, B- blokerów [10]

Farmakoterapia

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 [5].

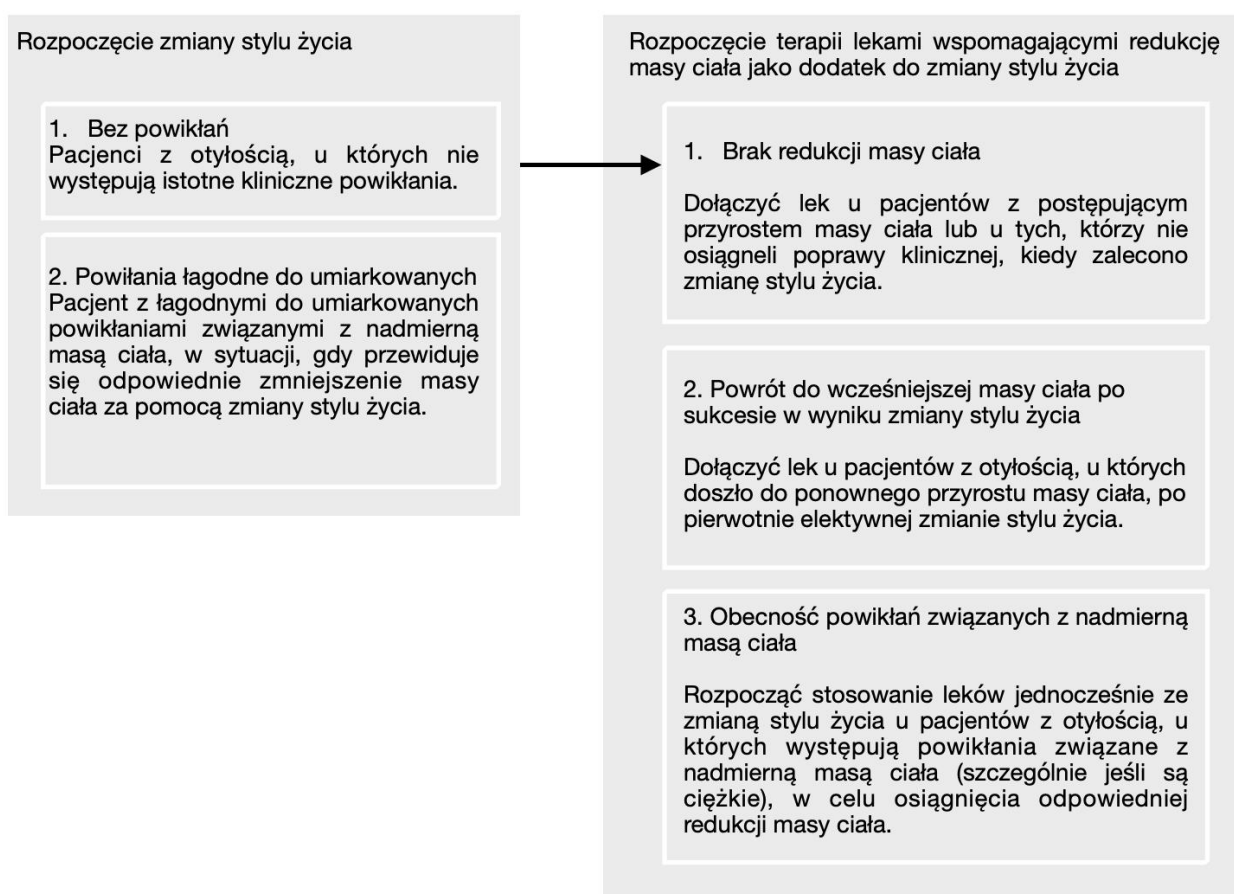
Nadmiar tkanki tłuszczowej powoduje zmiany kinetyki leków, głównie na etapie dystrybucji i eliminacji. U pacjentów otyłych, szczególnie z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²), można spodziewać się zupełnie innej odpowiedzi na standardowe dawki leków.

Ustalając dawkowanie leków u pacjenta z BMI ≥ 40 kg/m², należy wziąć pod uwagę [10]:

- wskaźniki masy ciała
 - TBW (total body weight) - całkowita masa ciała
 - IBW (ideal body weight) - idealna masa ciała

- IBW u kobiet = $45,5 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg na każdy cm} > 152,4 \text{ cm}$ wzrostu
 IBW u mężczyzn = $50 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg na każdy cm} > 152,4 \text{ cm}$ wzrostu
- ABW (adjusted body weight) - skorygowana masa ciała
 $ABW = IBW + [C \times (TBW - IBW)]$
 C - współczynnik korygujący: 0,2-0,4
 - klirens kreatyniny
 - wzór Cockrofta i Gaulta na podstawie ABW mężczyźni ml/min = $ABW \times (140 - \text{wiek}) / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}$
 kobiety ml/min = $ABW \times (140 - \text{wiek}) \times 0,85 / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}$

Rycina 2. Rozpoczęcie terapii lekami wspomagającymi redukcję masy ciała u pacjentów z otyłością (na podstawie wytycznych AACE/ACE)



Amerykańska FDA (Food and Drug Administration) zatwierdziła kilka nowych leków farmakoterapeutycznych do krótkotrwałego leczenia otyłości. Istnieją tylko cztery zatwierdzone; naltrekson-bupropion (Contrave), orlistat (Xenical, Alli), liraglutyd (Saxenda) i fentermina-topiramet (Qsymia) [4]. W niniejszym opracowaniu uwaga została poświęcona analogom GLP-1, które coraz bardziej nabierają na znaczeniu.

Rycina 3. Leki dostępne na receptę do leczenia otyłości.

Lek	Dla kogo?	Działanie
Orlistat (Xenical, Alli)	Dla dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat	Działa w jelitach, zmniejsza ilość wchłanianego tłuszczu z pożywienia
Liraglutyd (Saxenda)	Dorośli	Zmniejsza głód i zwiększa uczucie sytości.
Fentermina-topiramata (Qsymia)	Dorośli	Mieszanka topiramatu stosowanego w leczeniu migrenowych bólów głowy lub drgawek, oraz fenterminy, która zmniejsza apetyt. Może zmniejszać głód lub zwiększać uczucie sytości.
Naltrekson- bupropion (Contrave)	Dorośli	Mieszanka naltreksonu i bupropionu. Może zmniejszać głód lub zwiększać uczucie sytości.

Farmakoterapia jest częścią kompleksowej strategii leczenia otyłości. Należy ją zastosować u pacjentów, u których potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z długotrwałą farmakoterapią. Krótkotrwałe farmakologiczne leczenie otyłości (3- 6 miesięcy) nie jest zalecane, nie przynosi bowiem długotrwałych korzyści zdrowotnych. Aktualnie uważa się, że farmakoterapia powinna być stosowana tak długo jak jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. Celem stosowania farmakoterapii jest: ułatwienie pacjentowi stosowania się do zaleceń dietetycznych, zmniejszenie się ryzyka powikłań otyłości oraz poprawa jakości życia. Dobór leku spośród dostępnych leków powinien być indywidualny. Należy również poinformować pacjenta, że farmakoterapia jest składową leczenia, kluczowe również jest zwiększenie aktywności fizycznej oraz zmiana sposobu odżywiania.

Jeżeli po 3 miesiącach stosowania farmakoterapii redukcja masy ciała jest mniejsza niż 5% u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy typu 2 i mniejsza niż 3% u osób z rozpoznaniem tej choroby, jej kontynuacja jest nieuzasadniona. Należy jednak pamiętać, aby przedyskutować z pacjentem realizację zaleceń dotyczących sposobu odżywiania i aktywności fizycznej. Warto również ocenić pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych oraz sprawdzić jaką ewentualną farmakoterapię stosuje pacjent [10].

Chirurgiczne leczenie otyłości

Dla osób z BMI > 40 lub BMI > 35 z chorobami współistniejącymi, które nie są w stanie schudnąć poprzez modyfikację stylu życia lub farmakoterapię, inną opcją jest operacja bariatryczna. Standardowe operacje bariatryczne, w tym BPD (dywersja żółciowo-trzustkowa), SG (rękawowa resekcja żołądka), RYGB (pomost żołądkowy Roux-en-Y) i AGB (regulowana opaska żołądkowa), w różnym stopniu przynoszą korzyści indywidualnym profilom metabolicznym. Badania wykazały, że korzyści z chirurgii bariatrycznej wykraczają poza samą utratę wagi. Zaobserwowano zmniejszenie przewlekłych stanów zapalnych związanych z otyłością i zmienione biomarkery, mikroflorę jelitową oraz długoterminową remisję cukrzycy typu 2. Spadek poziomu leptyny w surowicy był także wynikiem operacji bariatrycznych. Co ciekawe, kobietom, które miały wyższy przedoperacyjny poziom wyjściowy leptyny, łatwiej było utrzymać utratę masy ciała po zabiegu, podczas gdy te z niższym poziomem wyjściowym przed zabiegiem chirurgicznym łatwiej odzyskały wagę [4].

Mechanizm działania glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1)

GLP-1 jest znaczącym hormonem żołądkowo-jelitowym odpowiedzialnym za działanie regulujące glukozę we krwi poprzez nasilenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki, hamowanie wydzielania glukagonu, spowolnienie opróżniania żołądka i hamowanie łaknienia poprzez pobudzenie ośrodka sytości, zmniejszanie stanu zapalnego oraz apoptozy [6,7]. GLP-1 odgrywa istotną rolę w łagodzeniu oporności na insulinę i produkcji VLDL (lipoprotein o bardzo małej gęstości) poprzez wewnętrzny szlak sygnałowy jelito-wątroba [8].

GLP-1 wykazuje także efekt kardio- i neuroprotektoryjny, ma wpływ na naukę i pamięć oraz zachowania związane z układem nagrody [9].

Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) jest hormonem wydzielanym przez komórki L w jelicie w odpowiedzi na przyjmowanie składników odżywczych. Jest hormonem inkretynowym, co oznacza, że stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od glukozy. GLP-1 hamuje również wydzielanie glukagonu, który pomaga regulować poziom cukru we krwi. GLP-1 ma krótki okres półtrwania, ponieważ jest szybko rozkładany przez enzym dipeptydylopeptydazę-4 (DPP-4). Jednak niektóre leki przedłużają działanie GLP-1 poprzez hamowanie DPP-4, zwane inhibitorami DPP-4. Inny lek, zwany agonistą receptora GLP-1, naśladuje działanie GLP-1 w organizmie. GLP-1 ma wiele mechanizmów działania, które przyczyniają się do jego skutków hipoglikemicznych. Niektóre z głównych mechanizmów działania GLP-1 obejmują:

Stymulacja wydzielania insuliny: GLP-1 stymuluje wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od glukozy. Oznacza to, że GLP-1 stymuluje wydzielanie insuliny tylko wtedy, gdy poziom glukozy jest wysoki. GLP-1 zwiększa wrażliwość komórek beta na glukozę, co zwiększa wydzielanie insuliny w odpowiedzi na glukozę. **Hamowanie wydzielania glukagonu:** GLP-1 hamuje komórki alfa trzustki wydzielające glukagon. Glukagon jest hormonem, który podnosi poziom cukru we krwi, stymulując wątrobę do uwalniania glukozy do krwioobiegu. Hamując wydzielanie glukagonu, GLP-1 pomaga obniżyć poziom cukru we krwi. **Powolne opróżnianie żołądka:** GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka, co oznacza, że jedzenie dłużej pozostaje w żołądku. Pomaga to spowolnić wchłanianie glukozy do krwioobiegu, co pomaga zapobiegać skokom cukru we krwi po posiłkach.

Zmniejszony apetyt: GLP-1 działa na podwzgórze w mózgu, zmniejszając apetyt. Pomaga to ograniczyć przyjmowanie pokarmu i sprzyja utracie wagi. **Wspomaga proliferację i przeżycie komórek beta:** GLP-1 wspomaga proliferację i przeżycie komórek beta, pomagając w utrzymaniu i zwiększeniu wydzielania insuliny w czasie. Jest to ważne w leczeniu cukrzycy typu 2, ponieważ dysfunkcja i śmierć komórek beta są kluczowymi czynnikami progresji choroby.

Zwiększony wychwyt glukozy w tkankach obwodowych: GLP-1 zwiększa wychwyt glukozy w tkankach obwodowych, takich jak mięśnie i tłuszcz. Pomaga to obniżyć poziom cukru we krwi poprzez zwiększenie ilości glukozy wchłanianej i wykorzystywanej przez organizm.

Agoniści receptora GLP-1 to klasa leków, które naśladują działanie GLP-1 w organizmie. Wiążą się z receptorem GLP-1 i aktywują go, co skutkuje endogennym mechanizmem działania podobnym do GLP-1. Inhibitory DPP-4 to klasa leków, które hamują enzym DPP-4, przedłużając działanie endogennego GLP-1. Hamując DPP-4, leki te zapobiegają rozkładowi GLP-1, co powoduje zwiększenie poziomu GLP-1 i przedłużoną aktywność. Agoniści receptora GLP-1 i GLP-1 są skuteczni w leczeniu cukrzycy typu 2, ponieważ promują zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamują wydzielanie glukagonu i mają działanie hipoglikemiczne.. Agoniści receptora GLP-1 sprzyjają również utracie wagi, co jest ważne w leczeniu otyłości, głównego czynnika ryzyka cukrzycy typu 2. [17-20] [24]

Liraglutyd jest wskazany do leczenia otyłości wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych z początkowym BMI ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub ≥ 27 do < 30 kg/m² (nadwaga) z ≥ 1 chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny.

Liraglutyd można stosować także u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI] odpowiadający ≥ 30 kg/m² u dorosłych z uwzględnieniem punktów odcięcia określonych w standardzie międzynarodowym). Preparat stosowany jest we wstrzyknięciach podskórnych 1 raz dziennie, a czas działania wynosi około 24 godziny. Początkowo lek posiadał rejestrację do leczenia cukrzycy typu 2, jednak w mniejszej dawce 0,8–1,8 mg/d, podczas gdy w leczeniu otyłości stosowany jest w dawce 3 mg/d. Dawka początkowa wynosi 0,6 mg 1 raz dziennie s.c., i należy ją stopniowo zwiększać o 0,6 mg/d co ≥ 1 tydzień, aż do osiągnięcia dawki docelowej - 3 mg 1 raz dziennie. Stopniowe zwiększanie dawki służy poprawie tolerancji leku przez przewód pokarmowy. Jeżeli po 12 tygodniach stosowania preparatu w dawce 3 mg na dobę lub w dawce maksymalnej tolerowanej przez pacjenta nie stwierdzono zmniejszenia wartości wskaźnika BMI lub BMI z jednym odchyleniem standardowym o co najmniej 4% należy przerwać leczenie i poddać ocenie efekty leczenia. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność liraglutylu w odniesieniu do kontroli masy ciała w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorii i zwiększeniem wysiłku fizycznego oceniano w czterech badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, w których wzięło udział łącznie 5 358 dorosłych pacjentów. We wszystkich grupach badanych grupach większą redukcję masy ciała uzyskano u pacjentów z otyłością lub nadwagą stosujących liraglutyd, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. We wszystkich grupach uczestników zmniejszenie masy ciała o $> 5\%$ i $> 10\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów stosujących liraglutyd w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo [11]. Do działań niepożądanych zalicza się nudności i wymioty, występujące przede wszystkim na początku leczenia. W ChPL liraglutylu przedstawiono ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące m.in. takich schorzeń, jak: zapalenie trzustki, kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego, choroby tarczycy, częstotliwość rytmu serca,

odwodnienie, hipoglikemia u osób leczonych insuliną oraz stosowanie leku u osób z niewydolnością serca, ≥ 75 . roku życia, leczonych innymi produktami w celu kontroli masy ciała, z otyłością wtórną spowodowaną zaburzeniami hormonalnymi lub zaburzeniami odżywiania bądź leczonych produktami mogącymi powodować zwiększenie masy ciała, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, nieswoistym zapaleniem jelit lub gastroparezą cukrzycową [11].

W badaniu STEP 1 oceniano stosowanie semaglutynu raz w tygodniu u dorosłych osób z nadwagą lub otyłością bez współistniejącej cukrzycy. Wykazano, że semaglutyn podawany (s.c. 2,4 mg 1 x tydz.) przez 68 tygodni łącznie z interwencjami dotyczącymi stylu życia wiązał się – w porównaniu z placebo – ze stałą, klinicznie istotną redukcją masy ciała. Ponadto zmniejszeniu masy ciała w grupie leczonych semaglutynem towarzyszyła większa redukcja w zakresie czynników ryzyka kardiometabolicznego, tj. zmniejszenie obwodu talii, BMI, BP, stężenia HbA1c oraz stężenia lipidów i stężenia glukozy na czczo, a także poprawa w zakresie jakości życia. W grupie leczonych semaglutynem, w porównaniu z placebo, stwierdzono większe ryzyko poważnych działań niepożądanych, w tym zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego prowadzących do zaprzestania leczenia. Najczęściej występowały nudności i biegunka o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego [12].

W badaniu STEP 8 porównywano skuteczność liraglutynu oraz semaglutynu. W trwającym 68 tygodni, randomizowanym, otwartym badaniu kontrolowanym placebo 338 pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub z nadwagą (BMI ≥ 27 do < 30 kg/m²) i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała, przydzielono losowo do grupy otrzymującej semaglutyn raz w tygodniu, liraglutyn w dawce 3 mg raz na dobę lub placebo. Ramię semaglutynu podawanego raz w tygodniu i liraglutynu w dawce 3 mg były badaniami otwartymi, ale każda z grup pacjentów przyjmujących lek była podwójnie zaślepiona w odniesieniu do placebo podawanego z tą samą częstością dawkowania. Wszyscy pacjenci byli na diecie niskokalorycznej i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania. Wyjściowo średni współczynnik BMI wynosił 37,5 kg/m², a średnia masa ciała 104,5 kg. Leczenie semaglutynem podawanym raz w tygodniu przez 68 tygodni doprowadziło do osiągnięcia lepszych wyników i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z liraglutynem. Średnia masa ciała w przypadku semaglutynu ulegała stopniowemu zmniejszeniu od wartości wyjściowych do 68. tygodnia. W przypadku liraglutynu, średnia masa ciała zmniejszała się w mniejszym stopniu. U 37,4% pacjentów leczonych semaglutynem uzyskano $\geq 20\%$ zmniejszenie masy ciała w porównaniu z 7,0% leczonych liraglutynem [13, 14].

W pracy Freidrichsena et al. 2021 opublikowano badanie wpływu semaglutynu podawanego podskórnym raz w tygodniu w dawce 2,4mg na opróżnianie żołądka, apetyt i spożycie energii u osób dorosłych z otyłością. Badanie to przeprowadzono u 72 osób dorosłych z otyłością, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej raz w tygodniu semaglutyn podskórnym lub placebo przez 20 tygodni. Opróżnianie żołądka oceniano na podstawie wchłaniania paracetamolu po standardowym śniadaniu. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) dla paracetamolu od 0 do 5 godzin po standaryzowanym posiłku (AUC 0-5h; pierwszorzędowy punkt końcowy) zwiększyło się o 8% przy semaglutynie w porównaniu do placebo w 20. tygodniu. Uczestnicy wypełniali kwestionariusze kontroli jedzenia (CoEQ) służące ocenie apetytu. Semaglutyn zmniejszył głód i przewidywane spożycie pokarmu, a także zwiększył uczucie sytości w porównaniu z placebo. CoEQ wskazywał na lepszą kontrolę jedzenia. Mierzono spożycie energetyczne podczas lunchu ad libitum, które było niższe o 35% w przypadku semaglutynu w porównaniu z placebo. Masa ciała zmniejszyła się o 9,9% w przypadku semaglutynu i o 0,4% w przypadku placebo [15].

Niedawny program badań klinicznych SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) badał bezpieczeństwo i skuteczność semaglutynu podawanego podskórnym, który wykazuje 94% homologii z endogennym GLP-1. Udowodniono przewagę semaglutynu nad placebo w redukcji masy ciała badanych osób oraz dodatkowo w zmniejszaniu stężenia hemoglobiny A1c, markeru służącego do kontroli cukrzycy (HbA1c). Autorzy badania doszli do tożsamyh wniosków porównując efekty stosowania semaglutynu z rezultatami leków przeciwcukrzycowych m.in. insuliną glargine, sitagliptyną, eksenatynem o przedłużonym uwalnianiu (ER), dulaglutynem, kanagliflozyną, i liraglutynem. Kluczową obserwacją w badaniu SUSTAIN 10 było potwierdzenie większej efektywności w redukcji masy ciała u pacjentów przyjmujących semaglutyn względem liraglutynu. Średnia utrata masy ciała wynosiła w przypadku semaglutynu -5.8kg, a liraglutynu -1.9kg. Dodatkowo, pacjenci przyjmujący semaglutyn lepiej oceniali ogólny poziom satysfakcji z leczenia semaglutynem, w porównaniu do pacjentów stosujących liraglutyn [16].

Bezpieczeństwo stosowania agonistów GLP-1

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych agonistów GLP-1 należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunki czy zaparcia. Wydają się one być zależne od dawki, są zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz przemijające i występują głównie podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki. Są jednak najczęstszą przyczyną odstawienia tej klasy leków. Łączne dane sugerują, że nawet 10% pacjentów przerywa stosowanie semaglutynu z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych [21]. Powinniśmy mieć na uwadze, że przy szybkiej utracie wagi może wystąpić kamica żółciowa.

Chociaż u pacjentów leczonych agonistami GLP-1 zgłaszano przypadki ostrego zapalenia trzustki, dlatego należy ich obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ostrego zapalenia trzustki, badania serowo-naczyniowe nie wykazały zwiększonego ryzyka [22].

Podsumowanie

Globalne rozpowszechnienie otyłości prawie się potroiło od 1975 roku i nadal rośnie w tempie wykładniczym. Otyłość stała się najważniejszym związanym ze stylem życia czynnikiem ryzyka przedwczesnej śmierci. W związku z tym należy opracować politykę zdrowia publicznego skoncentrowaną na zmniejszaniu i leczeniu otyłości.

W walce z otyłością najważniejszym elementem do dziś pozostaje modyfikacja stylu życia. Jedną z podstawowych zmian koniecznych do wprowadzenia jest dieta, oparta zarówno na mniejszym poborze kalorycznym niż wydatkowanym a także prawidłowym balansie węglowodanowym i tłuszczowym. Bardzo ważnym aspektem jest także wysiłek fizyczny, zalecany w dawce 60-90 min dziennie w intensywności umiarkowanej.

Mimo rosnącego i coraz poważniejszego problemu jakim jest epidemia otyłości obecnie nie mamy na rynku wielu możliwości farmakoterapii a leki do tej pory zatwierdzone do stosowania w walce z otyłością mogą być stosowane krótkotrwale. Bardzo obiecujące wyniki pokazują badania kliniczne na temat grupy leków analogów GLP-1. Liraglutyd oraz semaglutyd, leki z grupy analogów GLP-1, w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazały ogromny potencjał nie tylko w związku z utratą masy ciała ale także poprzez ich działanie kardioprotekcyjnie. Mimo, iż stosowanie tych leków w perspektywie długoterminowej może wiązać się z występowaniem określonych działań niepożądanych to kontynuacja badań i możliwości ich zastosowań daje ogromne perspektywy na poprawę jakości i długości życia u osób z otyłością.

Referencje

- [1] WHO. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [2] 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.
- [3]. 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).
- [4]. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: 34552557; PMCID: PMC8450866.
- [5] 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.
- [6] Zummo FP, Cullen KS, Honkanen-Scott M, Shaw JAM, Lovat PE, Arden C. Glucagon-Like Peptide 1 Protects Pancreatic β -Cells From Death by Increasing Autophagic Flux and Restoring Lysosomal Function. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1272-1285. doi: 10.2337/db16-1009. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232493.
- [7] Cornu M, Yang JY, Jaccard E, Poussin C, Widmann C, Thorens B. Glucagon-like peptide-1 protects beta-cells against apoptosis by increasing the activity of an IGF-2/IGF-1 receptor autocrine loop. *Diabetes*. 2009 Aug;58(8):1816-25. doi: 10.2337/db09-0063. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401425; PMCID: PMC2712796.
- [8] Khound R, Taher J, Baker C, Adeli K, Su Q. GLP-1 Elicits an Intrinsic Gut-Liver Metabolic Signal to Ameliorate Diet-Induced VLDL Overproduction and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Dec;37(12):2252-2259. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310251. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29074588.
- [9] 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.
- [10] Guidelines of the College of Family Physicians in Poland, Polish Society of Family Medicine and the Polish Society for Obesity Research. Principles of overweight management and obesity in family physician practice. Special edition *Practical Medicine*, 3/2017.
- [11] Saxenda. Charakterystyka produktu leczniczego. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 22.02.2023)
- [12] Wilding J.P. i wsp.: Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *The New England Journal of Medicine*, 2021; 384: 989; doi: 10.1056/NEJMoa2032183
- [13] Wegovy. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 22.02.2023)

- [14] Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. 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 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.
- [15] Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):754-762. doi: 10.1111/dom.14280. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33269530; PMCID: PMC7898914.
- [16] Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med*. 2022 Jan;70(1):5-13. doi: 10.1136/jim-2021-001952. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706925; PMCID: PMC8717485.
- [17] Aroda, V. R., & Henry, R. R. (2018). GLP-1 receptor agonists: clinical implications for gastroenterologists. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(1), 21-27
- [18] Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., ... & Pocock, S. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311-322.
- [19] Koska, J., Sands, M., Burciu, C., D'Souza, K. M., Raravikar, K., Liu, J., ... & Reaven, P. D. (2016). Exenatide protects against glucose and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes*, 65(10), 2690-2699.
- [20] Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.
- [21] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 7;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.645563. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:786732. PMID: 34305810; PMCID: PMC8294388.
- [22] 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.
- [23] Osiński W, Kantanista A. Physical activity in the therapy of overweight and obesity in children and adolescents. Needs and recommendations for intervention programs. *Dev Period Med*. 2017;21(3):224-234. English. doi: 10.34763/devperiodmed.20172103.224234. PMID: 29077562; PMCID: PMC8522954.
- [24] 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 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
- [25] 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 Aug;140:111789. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111789. Epub 2021 May 31. PMID: 34082399.