

pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Pawła Bogdańskiego

Praktyczny poradnik nowoczesnej farmakoterapii otyłości – możliwości zastosowania liraglutytu 3 mg

pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Pawła Bogdańskiego

**Praktyczny poradnik
nowoczesnej farmakoterapii
otyłości
– możliwości zastosowania
liraglutynu 3 mg**

© Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., 2021

© Projekt graficzny: Medycyna Praktyczna, 2021

typografia, opracowanie redakcyjne, korekta merytoryczna, korekta językowa, skład
Zespół Medycyny Praktycznej

Publikacja powstała przy wsparciu firmy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

ISBN 978-83-7430-650-8

Medycyna Praktyczna

ul. Rejtana 2

30-510 Kraków

tel. 12 293 40 00, faks 12 293 40 10

www.mp.pl, e-mail: listy@mp.pl

Spis treści

GLP-1, liraglutyd a układ nerwowy – 5	
GLP-1 jako hormon – fizjologia działania obwodowego – 10	
Rola glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) w patogenezie otyłości – 15	
Skuteczność w redukcji masy ciała u różnych grup pacjentów w badaniach klinicznych. Czy redukcja masy ciała stanowi cel terapii otyłości? – 29	
Zastosowanie liraglutynu u chorych na otyłość przed operacją bariatryczną i po operacji – 38	
Liraglutyd – nowa nadzieja kardiologów – 51	
Korzyści ze stosowania liraglutynu u chorych na cukrzycę – 60	
Choroby endokrynologiczne u chorych na otyłość – 66	
Zespół policystycznych jajników – przyczyna i konsekwencja otyłości w ujęciu interdyscyplinarnym – 73	
Liraglutyd w aspekcie działania nefroprotekcyjnego – 79	
Liraglutyd – przydatność w psychiatrii – 83	
Otyłość a zaburzenia oddychania podczas snu – 91	
Otyłość i ciąża – 100	

GLP-1, liraglutyd a układ nerwowy

prof. dr hab. n. med. Przemysław Bieńkowski

Katedra i Klinika Psychiatryczna, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wprowadzenie

Na potrzeby niniejszego rozdziału zrezygnowano ze szczegółowego omawiania fizjologii zachowań pokarmowych, w tym z rozróżnienia pojęć apetyt (bardziej subiektywna zachcianka motywowana spodziewaną nagrodą) i głód (bardziej fizjologiczna potrzeba). W realiach klinicznych to rozróżnienie jest mało przydatne, a w praktyce często niemożliwe przy użyciu dostępnych narzędzi kwestionariuszowych. Głód, apetyt oraz odczucie sytości tworzą zwykle konglomerat doznań subiektywnych, które najłatwiej opisać pośrednio, w kategoriach behawioralnych, poprzez liczbę i charakterystykę posiłków, reakcję na bodźce warunkowe sygnalizujące atrakcyjne smakowo produkty, jedzenie w odpowiedzi na negatywne stany emocjonalne, utratę kontroli nad zachowaniem etc. [1–3].

Niniejszy rozdział nie jest też przeglądem badań rejestracyjnych liraglutynu lub omówieniem charakterystyki produktu leczniczego. Zainteresowany Czytelnik znajdzie informacje tego typu w innych częściach książki.

Ośrodkowa regulacja apetytu i zachowań żywieniowych. Liraglutyd jako lek o działaniu ośrodkowym

O tym, co i kiedy zjemy w krótkiej perspektywie (godziny, doba), a także o tym, czy w dłuższej perspektywie jemy więcej czy mniej, decyduje ostatecznie ośrodkowy układ nerwowy (o.u.n.).

W zasadzie cały mózg ma tu coś do powiedzenia, ale najważniejszą rolę przypisuje się kilku ułożonym hierarchicznie strukturom kontrolującym odczuwanie głodu i sytości [4]. Do tych struktur należą położone w rdzeniu przedłużonym, poza barierą krew-mózg, pole najdalej (area postrema), oraz „ukryte” za barierą krew-mózg: i) jądro pasma samotnego, ii) podwzgórze i inne elementy układu limbicznego (ciało migdałowe, prążkowie, wyspa) oraz iii) kora przedczołowa, czyli obszary kory mózgowej położone najbardziej dogłównowo, do przodu, od kory ruchowej [5].

Struktury położone niżej, w rdzeniu przedłużonym (area postrema, jądro pasma samotnego) zbierają informację z wnętrza ciała, w tym z przewodu pokarmowego, komunikując się i regulując aktywność podwzgórza oraz wyżej położonych obszarów. Kora mózgowa, która ostatecznie podejmuje decyzje pokarmowe, otrzymuje też informacje sensoryczne spoza ciała, w tym bodźce wzrokowe, węchowe i smakowe [5–7].

Podwzgórze jest tradycyjnie uważane za strukturę integrującą informacje płynące z niższych i wyższych pięter o.u.n. oraz z wnętrza ciała. Neuropeptydy i neuroprzekaźniki podwzgórza mogą mieć działanie anoreksygenne (serotonina, peptydy: α -MSH, CART) lub oreksygenne (endokanabinoidy, peptydy: AgRP, NPY) [7,8].

Prążkowie i kora przedczołowa, jako część mózgowego układu nagrody, nadają zachowaniom pokarmowym cechy typowe dla zachowań regulowanych przez inne naturalne i sztuczne nagrody (seks, pokarm, interakcje społeczne, pieniądze, władza). Do tych cech należą:

- priorytet dla procesów uczenia się bodźców sygnalizujących nagrodę („wszędzie widzę jedzenie”)
- nadawanie wygórowanego znaczenia nagrodom i bodźcom z nimi powiązanym (jedzenie jako priorytet), a w dłuższej perspektywie także:
- automatyczne, często podświadome poszukiwanie atrakcyjnych pokarmów w odpowiedzi na bodźce warunkowe płynące z otoczenia i z wnętrza ciała (jedzenie dla przyjemności)
- poszukiwanie jedzenia w odpowiedzi na emocje negatywne, porażki (jedzenie jako zachowanie zastępcze, ratunkowe) [3].

Przywołane wyżej konsekwencje działania układu nagrody dzieli cienka i płynna granica od zachowań patologicznych związanych z uzależnieniami. Stąd nie może dziwić, że niektóre zaburzenia odżywiania się i towarzysząca im otyłość są w coraz większym stopniu postrzegane jako utrata kontroli bliska symptomatologii uzależnień [1,3].

Warto tu wyraźnie zaznaczyć, że układ nagrody nie jest pojęciem opisującym wyłącznie, ani nawet przede wszystkim, struktury mózgu odpowiedzialne za odczuwanie subiektywnej przyjemności. Pojęcie „układ nagrody” zbiera pod jednym parasolem obszary mózgu odpowiedzialne za utrwalanie zachowań nakierowanych na istotny biologicznie cel, a jego funkcję opisuje fraza: „co zrobić, by dostać więcej” [2].

System regulacji zachowań żywieniowych obejmujący wyższe i niższe piętra o.u.n. zapewnia bardzo dużą elastyczność pobierania pokar-

mu. Elastyczność ta objawia się uwzględnieniem w procesie podejmowania decyzji o jedzeniu lub zakończeniu jedzenia: bodźców społecznych i środowiskowych, potrzeby odczuwania przyjemności, potrzeby rozładowania emocji negatywnych, uzupełnienia energii zużytej poprzez wysiłek fizyczny, ale też sygnałów płynących z wnętrza ciała, w tym krótkoterminowych sygnałów z przewodu pokarmowego i długoterminowych sygnałów z tkanki tłuszczowej [5,9]. Wydaje się jednak, że w sytuacji szerokiej dostępności wysokokalorycznych pokarmów w wielu społeczeństwach wysokorozwiniętych decyzja o rozpoczęciu, kontynuowaniu i zakończeniu jedzenia jest uwarunkowana, coraz bardziej, przez wspomniany wyżej układ nagrody, a nie przez realną potrzebę wynikającą z hipoglikemii lub innych deficytów pokarmowych [8].

GLP-1 w regulacji zachowań żywieniowych. Patofizjologiczne podstawy zastosowania liraglutylu w terapii otyłości

Z punktu widzenia celu niniejszego opracowania warto raz jeszcze podkreślić rolę przewodu pokarmowego, jako układu dostarczającego do mózgu informację o ilości i jakości spożywanego pokarmu przy pomocy hormonów peptydowych produkowanych w ścianie jelita (GLP-1, cholecystokinina, peptyd YY) oraz za pośrednictwem włókien czuciowych nerwu błędnego [8,9].

Obfity posiłek poprzez mechaniczne rozciągnięcie ścian żołądka i jelit pobudza zakończenia czuciowe nerwu błędnego (n. X). Włókna n. X przesyłają informację do rdzenia przedłużonego (pole najdalsze, jądro pasma samotnego), co samo w sobie może wystarczyć do zahamowania dalszego jedzenia w mechanizmie odczuwania tzw. wypełnienia, a w nieco dalszej perspektywie, w przypadku kontynuowania jedzenia – uczucia przejedzenia i nudności [5,10].

Poza sygnałem mechanicznym jelita produkują sygnały chemiczne, które wzmacniają informację czuciową o wypełnieniu żołądka i jelit i mogą w większym stopniu odzwierciedlać skład treści pokarmowej (informacja jakościowa) [4]. Jednym z takich sygnałów chemicznych jest hormon jelitowy, GLP-1 produkowany w odpowiedzi na obecność w treści pokarmowej tłuszczów i węglowodanów [5]. GLP-1 pobudza jelitowe zakończenia nerwu błędnego wzmacniając informację o wypełnieniu przewodu pokarmowego dodatkową informacją o wysokiej kaloryczności pokarmu. Co istotne, poza działaniem układowym, GLP-1 może wraz z krwią trafiać do struktur rdzenia przedłużonego i bezpośrednio pobudzać niższe piętra układu regulacji zachowań pokarmowych. Nie jest wykluczone, że peptyd działa też na wyższych piętrach o.u.n. Receptory dla GLP-1 (GLP-1R) zidentyfikowano nie tylko w rdzeniu przedłużonym, ale też w podwzgórzu i korze mózgowej [6,8].

Silniejsze działanie ośrodkowe w porównaniu do endogennego GLP-1 mogą wykazywać syntetyczne analogi GLP-1, tj. leki, takie jak liraglutyd czy semaglutyd, o dłuższym okresie biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$). Trwają badania nad ustaleniem tempa i zakresu przenikania przez analogi GLP-1 bariery krew-mózg, ale na dziś nie budzi większych wątpliwości:

- i) bezpośrednie pobudzanie przez analogi GLP-1 pola najdalszego w rdzeniu przedłużonym poprzez obecne w tej strukturze położonej poza barierą krew-mózg receptory GLP-1R
- ii) pośrednie pobudzanie jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym w wyniku aktywacji żołądkowych i jelitowych zakończeń nerwu błędnego [7,10].

Warto przypomnieć, że ze ww. struktur rdzenia przedłużonego informacja płynie do podwzgórza i wyższych pięter o.u.n., w tym do kory mózgowej. Liraglutyd można więc po-

strzegać jako lek o podwójnym, obwodowym i ośrodkowym, działaniu na układ nerwowy [8]:

- **mechanizm obwodowy** polegałby głównie na pobudzaniu zakończeń nerwu błędnego i wzmacnianiu informacji o rozciągnięciu ścian przewodu pokarmowego
- **mechanizm ośrodkowy** komplementarny do obwodowego, na wzmacnianiu poczucia wypełnienia i sytości związanej z posiłkiem już na poziomie różnych pięter o.u.n.

Z tej perspektywy, wtórnie do wzmożonego pod wpływem leku odczucia sytości, zmniejsza się apetyt i słabnie podatność na odruchowe wzbudzenie zainteresowania kolejną przekąską. Próba przełamania działania leku dalszym jedzeniem prowadzi do nudności i odczucia nadmiernego wypełnienia, co znajduje odzwierciedlenie w profilu działań niepożądanych leku [7,10,11].

W języku praktycznym, okołoposiłkowe i międzyposiłkowe działanie GLP-1 można opisać i podsumować frazą „mniej znaczy więcej” lub „wystarczy mniej”, z naciskiem na wzmocnienie naturalnych mechanizmów hamujących zachowania pokarmowe w odpowiedzi na mniejsze ilości pokarmu.

Inne elementy działania liraglutytu uzasadniające zastosowanie leku w terapii otyłości

Wpływ liraglutytu na nagradzające działanie atrakcyjnych smakowo i wysokokalorycznych pokarmów

Zarówno badania na zwierzętach, jak i badania kliniczne z udziałem zdrowych ochotników oraz osób otyłych potwierdzają hamujący wpływ liraglutynu na spożywanie atrakcyjnych smakowo pokarmów [8,10]. Co istotne, liraglutyd nie blokuje działania nagradzającego pokarmów *per se*, co mogłoby przekładać się na tendencję badanych osobników do przełamywania blokady i spożywania większych ilości, jeszcze bardziej kalorycznych pokarmów. Działanie liraglutynu wy-

daje się polegać głównie na wzmocnieniu kontroli zachowań pokarmowych, co przejawia się wcześniejszym zakończeniem posiłku [6,7,10].

Wpływ liraglutytu na działanie bodźców warunkowych sygnalizujących dostępność atrakcyjnych smakowo i wysokokalorycznych pokarmów

W warunkach eksperymentalnych, tak u zwierząt, jak i u człowieka, analogi GLP-1 mogą osłabiać działanie bodźców warunkowych wzbudzających niekontrolowane zachowania pokarmowe [1]. Liraglutyd zmniejszał reakcję struktur mózgowego układu nagrody na bodźce wzrokowe sygnalizujące dostępność atrakcyjnych smakowo pokarmów. Lek hamował aktywację wyspy (*insula*), prążkowie i kory mózgowej, co wskazuje na wielokierunkową modulację układu odpowiedzialnego za wzbudzanie motywacji do jedzenia z jednoczesnym [6]:

- osłabieniem procesów skupienia uwagi na bodźcu (pośrednie lub bezpośrednie działanie leku w korze mózgowej)
- hamowaniem subiektywnych sygnałów płynących z wnętrza ciała interpretowanych jako „głód”, „potrzeba” (działanie leku w obrębie wyspy)
- hamowaniem wyuczonych, automatycznych zachowań zmierzających do kompulsywnego zaspokajania wzbudzonej potrzeby (działanie w prążkowie).

W bardziej praktycznym języku: wyniki badań z użyciem technik neuroobrazowania dostarczają argumentów na poparcie tezy, że pod wpływem liraglutytu odruch warunkowy, zachcianka nie musi przerodzić się w kolejny niekontrolowany posiłek [6,12].

GLP-1 a zmysł smaku. Wpływ liraglutytu na odczuwanie smaku słodkiego

Liraglutyd może zmniejszać masę ciała w dodatkowym mechanizmie, niezależnym od opisa-

nego wyżej wpływu na obwodowy (nerw błędny, żołądek, jelita) i ośrodkowy układ nerwowy. Niezwykle ciekawym odkryciem ostatnich lat jest potwierdzenie obecności naturalnego GLP-1 w kubkach smakowych, czyli w obrębie skupisk komórek sensorycznych zmysłu smaku [13]. Podawany przewlekle liraglutyd obniżał próg wrażliwości na smak słodki (tzn. zwiększał wrażliwość smakową na małe ilości słodczy) u pacjentów z cukrzycą. W tym samym badaniu lek zmniejszał poszukiwanie i głód słodczy, co może oznaczać, że wzrost wrażliwości na smak słodki prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania na silną stymulację tą kategorią smakową („mniej znaczy więcej”) [11].

Selektywność i konsekwencje działania liraglutytu w obrębie układu nagrody

Z praktycznego punktu widzenia warto podkreślić, że liraglutyd nie wywołuje u człowieka uogólnionego braku zainteresowań i spadku odczuwania przyjemności (anhedonii). Nie opublikowano też doniesień, które sugerowałyby działanie prodepresyjne liraglutytu. Analogi GLP-1 badane są raczej w kontekście możliwości działania przeciwdepresyjnego [14].

Liraglutyd nie blokuje też przyjemności płynącej z samego jedzenia. Lek raczej uwrażliwia ośrodkowe i obwodowe mechanizmy neuronalne na działanie nagradzające pokarmów, wg zasady „wystarczy mniej”, poprawiając kontrolę nad zachowaniem [2,6,11].

Podsumowanie

Wydaje się, że kluczowe z punktu widzenia terapii otyłości działanie liraglutytu w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym sprowadza się przede wszystkim do:

- nasilenia procesów hamowania w osi jeli-to-mózg i przyspieszenia odczucia sytości
- uwrażliwienia mechanizmów hamujących w układzie nagrody z odczuwaniem jako

przyjemne i wystarczające mniejszych ilości pokarmów

- hamowania struktur mózgu odpowiedzialnych za reakcję na bodźce warunkowe sygnalizujące dostępność atrakcyjnych smakowo pokarmów.

W praktyce, u otyłego pacjenta powyższe działania liraglutytu mogą przełożyć się na:

- lepszą kontrolę zachowania w trakcie pojedynczego posiłku (nieprzejadanie się)
- lepszą kontrolę zachowania między posiłkami (niepodjadanie) [6,8,12].

Na koniec warto podkreślić, że analogi GLP-1 nie są prostym rozwiązaniem problemu otyłości, ale mogą być ważnym uzupełnieniem wielokierunkowego (multimodalnego) z natury leczenia tej choroby.

Piśmiennictwo

1. van Bloemendaal L., Veltman D.J., Ten Kulve J.S. i wsp.: Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17(9): 878–886.
2. Rebello C.J., Greenway F.L.: Reward-induced eating: therapeutic approaches to addressing food cravings. *Adv. Ther.* 2016; 33(11): 1853–1866.
3. Moore C.F., Sabino V., Koob G.F., Cottone P.: Pathological overeating: emerging evidence for a compulsivity construct. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(7): 1375–1389.
4. Yu J.H., Kim M.S.: Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab. J.* 2012; 36(6): 391–398.
5. Valassi E., Scacchi M., Cavagnini F.: Neuroendocrine control of food intake. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18(2): 158–168.
6. Farr O.M., Sofopoulos M., Tsoukas M.A. i wsp.: GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59(5): 954–965.
7. Kanoski S.E., Hayes M.R., Skibicka K.P.: GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 310(10): R885–95.
8. Mancini M.C., de Melo M.E.: The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017.
9. Gadde K.M., Martin C.K., Berthoud H.R., Heymsfield S.B.: Obesity: pathophysiology and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(1): 69–84.
10. Fortin S.M., Lipsky R.K., Lhamo R. i wsp.: GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(533): eaay8071.
11. Brindisi M.C., Brondel L., Meillon S. i wsp.: Proof of concept: Effect of GLP-1 agonist on food hedonic responses and taste sensitivity in poor controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(4): 2489–2494.
12. Ten Kulve J.S., Veltman D.J., van Bloemendaal L. i wsp.: Endogenous GLP1 and GLP1 analogue alter CNS responses to palatable food consumption. *J. Endocrinol.* 2016; 229(1): 1–12.
13. Takai S., Yasumatsu K., Inoue M. i wsp.: Glucagon-like peptide-1 is specifically involved in sweet taste transmission. *FASEB J.* 2015; 29(6): 2268–2280.
14. Pozzi M., Mazhar F., Peeters G.G.A.M. i wsp.: A systematic review of the antidepressant effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) functional agonists: Further link between metabolism and psychopathology: Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders". *J. Affect. Disord.* 2019; 257: S0165-0327 (19)30593-2.

GLP-1 jako hormon – fizjologia działania obwodowego

dr hab. n. med. Aleksandra Uruska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Glukagonopodobny peptyd-1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1) jest produkowany przez enetero-endokrynne komórki przewodu pokarmowego, tzw. komórki L, zlokalizowane w dystalnym odcinku jelita krętego i okrężnicy. GLP-1 jest generowany poprzez tkankowospecyficzną posttranslacyjną obróbkę genu dla proglukagonu przez enzym konwertujący prohormon PC1/3. Jest to hormon inkretynowy, co oznacza, że stymuluje wydzielanie insuliny przez komórki β w sposób glukozozależny, w odpowiedzi na trawienie pokarmu [1–3].

Czynnikami stymulującymi transkrypcję genu dla GLP-1 i tym samym jego sekrecję są produkty odżywcze trafiające do przewodu pokarmowego, takie jak glukoza, kwasy tłuszczowe i błonnik. Sekrecja GLP-1 w odpowiedzi na spożycie pokarmu jest dwufazowa, z dwoma szczytami wydzielania: wczesnym (30–45 min) i późnym (60–90 min). Mimo że większość komórek L zlokalizowana jest w dystalnym fragmencie jelita krętego i okrężnicy, stężenie GLP-1 wzrasta gwałtownie już na samym początku procesu trawienia (w ciągu początkowych minut) – to tzw. wczesny szczyt. Wynika to ze stymulacji przez pokarm czynników uwalniających GLP-1, takich jak glukozozależny insulinotropowy peptyd (*glucose-dependent insulinotropic peptide* – GIP), peptyd uwalniający gastrynę oraz poprzez regulację neuronalną (głównie nerw błędny). Drugi szczyt wydzielania wynika z bez-

pośredniej stymulacji komórek L przez glukozę, aminokwasy, długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwasy żółciowe i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Ponadto wydzielanie GLP-1 stymulowane jest przez cholecystokininę, leptynę i insulinę [3,4].

Okazało się, że sekrecja GLP-1 nasila się również pod wpływem czynników zapalnych, takich jak interleukina-6, metabolity bakterii, lipopolisacharydy oraz przez niedokrwienne uszkodzenie jelit. U pacjentów w stanie krytycznym z sepsą zaobserwowano zwiększone stężenia GLP-1. Powyższe doniesienia dowodzą związku GLP-1 ze stanem zapalnym oraz wskazują, że mikrobiom jelit ma wpływ na wydzielanie GLP-1 [2]. Flora bakteryjna oddziałuje w sposób bezpośredni na komórki L, stymulując wydzielanie GLP-1 poprzez metabolity, które produkuje mikrobiom – m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i metabolity fermentacji błonnika. Niektóre bakterie jelitowe dodatkowo przetwarzają kwasy żółciowe, które są wytwarzane przez wątrobę, co również stymuluje sekrecję GLP-1. Z drugiej strony istnieją bakterie, które odpowiadają za osłabienie efektu działania GLP-1 i hamują jego sekrecję. Podobnie jak patologiczne zmiany we florze jelitowej, które prowadzą do redukcji liczby bakterii wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe lub bakterii przetwarzających kwasy żółciowe,

co również wpływa na zredukowanie produkcji GLP-1 [5,6].

Po początkowym nagłym i dużym wzroście stężenia GLP-1 po spożyciu posiłku liczba bioaktywnych form GLP-1 spada gwałtownie, głównie ze względu na klirens nerkowy i N-końcową degradację przez dipeptydylopeptydazę IV. Czas półtrwania GLP-1 wynosi zaledwie kilka minut (1–2 min) [4].

Po uwolnieniu z komórek L GLP-1 oddziałuje na różnorodne komórki poprzez izoformę pojedynczego receptora sprzężonego z białkiem G. Receptory dla GLP-1 (GLP-1R) znajdują się na komórkach wysp trzustki, przewodu pokarmowego, płuc, serca, naczyń krwionośnych, nerek, tkanki tłuszczowej i mózgu. Ekspresję genu dla GLP-1R wykryto również w komórkach wątroby i mięśni szkieletowych. Okazuje się, że obwodowe oddziaływanie GLP-1 może się odbywać w mechanizmie bezpośrednim i pośrednim. Wielu zaobserwowanych korzystnych efektów GLP-1 dotychczas dokładnie nie wytłumaczono. Badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmu, przez który GLP-1 działa, to głównie badania eksperymentalne z udziałem zwierząt. Z kolei wiele plejotropowych i pozainkretynowych funkcji GLP-1 u ludzi odkryto w czasie badań z analogami GLP-1 i nadal nie w pełni poznano [7].

Obwodowe działanie GLP-1 nie ogranicza się tylko do inkretynowego wpływu na komórki β trzustki. Efekty GLP-1 można zaobserwować w wielu tkankach i narządach [8].

Trzustka [1,3,7]

Komórki β

Działanie natychmiastowe:

- stymulacja wydzielania insuliny w sposób glukozozależny, jako odpowiedź na trawienie w przewodzie pokarmowym
- stymulacja ekspresji genu i biosyntezy proinsuliny.

Działanie długoterminowe:

- pozytywny wpływ na proliferację i żywotność komórek β
- zwiększenie masy komórek β przez promowanie różnicowania komórkowego i zmniejszenie apoptozy.

Komórki delta

- stymulacja wydzielania somatostatyny
- Działanie pośrednie:
- inhibicja sekrecji glukagonu przez czynniki hamujące wydzielane przez komórki β oraz przez somatostatynę.

Przewód pokarmowy – żołądek i jelita [1,3,7]

Działanie bezpośrednie:

- hamowanie opróżniania żołądka przez bezpośredni wpływ na mięśniówkę gładką żołądka
- hamowanie poposiłkowej sekrecji soku żołądkowego
- hamowanie perystaltyki jelita cienkiego przez bezpośredni wpływ na mięśniówkę gładką jelit.

Działanie pośrednie:

- zmniejszenie wchłaniania składników odżywczych w przewodzie pokarmowym
- mniejszy wzrost glikemii poposiłkowej
- hamowanie poposiłkowej sekrecji chylomikronów
- redukcja stężenia triglicerydów w surowicy
- mniejszy wyrzut insuliny w odpowiedzi na posiłek
- korzystny wpływ na masę ciała.

Tkanka tłuszczowa i mięśniowa oraz wątroba [2]

Działanie pośrednie (poprzez redukcję wydzielania glukagonu i redukcję masy ciała):

- poprawa wrażliwości tkanek na działanie insuliny

- poprawa wychwyty glukozy przez adipocyty i miocyty
- wzrost przepływu krwi przez tkanki insulinozależne (przez GLP-1R w naczyniach i nerwach obwodowych), co poprawia wychwyt glukozy
- aktywacja brązowej tkanki tłuszczowej oraz redukcja magazynowania lipidów w białej tkance tłuszczowej (badania na zwierzętach)
- zmniejszenie stłuszczenia wątroby i stanu zapalnego w wątrobie, łagodzenie uszkodzenia hepatocytów w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby.

Układ krążenia – serce i naczynia [8]

Działanie pośrednie i bezpośrednie:

- redukcja stanu zapalnego w układzie sercowo-naczyniowym.

Serce

- zwiększenie częstotliwości rytmu serca
- zwiększenie wychwyty glukozy przez miocyty
- poprawa funkcji lewej komory
- redukcja niedokrwiennego uszkodzenia serca (zmniejszenie obszaru niedokrwienia, zachowanie funkcji lewej komory)
- zmniejszenie akumulacji lipidów w miocytach.

Naczynia

- wzrost przepływu krwi
- wazodylatacja
- zwiększenie stabilności blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie rozwoju miażdżycy przez redukcję naczyniowej adhezji monocytów i akumulacji makrofagów, zmniejszenie stężenia metaloproteinazy-9
- zmniejszenie proliferacji mięśni gładkich
- zmniejszenie agregacji płytek
- obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Śródbłonek

- poprawa funkcji śródbłonna (zmniejszenie produkcji reaktywnych form tlenu i stężenia cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych – CAM-1, redukcja stężenia TNF- α , zwiększenie produkcji tlenu azotu).

Stan zapalny (lokalny w różnych narządach i tkankach oraz uogólniony) [8]

GLP-1 korzystnie działa na redukcję stanu zapalnego m.in. w jelitach, układzie sercowo-naczyniowym, trzustce, wątrobie oraz tkance tłuszczowej.

Działanie bezpośrednie:

- zwiększenie liczby limfocytów T NK (*natural killer*) i ich aktywności
- zwiększenie liczby jelitowych śródnabłonkowych limfocytów
- zmniejszenie stężenia markerów zapalnych: m.in. interleukiny-6, cząsteczki adhezji międzykomórkowej (*intracellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), czynnika martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor* – TNF- α) oraz markerów stresu oksydacyjnego.

Działanie pośrednie:

- zmniejszenie uogólnionego stanu zapalnego przez redukcję masy ciała i poprawę kontroli glikemii.

Nerki [2]

Działanie bezpośrednie:

- zwiększenie diurezy i natriurezy
- redukcja hiperfiltracji kłębuszkowej i wydalenia H⁺ (efekt nefroprotektyny).

Działanie pośrednie:

- obniżenie ciśnienia tętniczego.

Podsumowanie

Obwodowe działanie GLP-1 w organizmie obejmuje nie tylko wpływ na obniżanie glikemii poprzez stymulowanie sekrecji insuliny. Receptory

Tabela. Obwodowe działanie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) z podziałem na punkty uchwytu oraz efekty działania

Obwodowe działanie GLP-1		
Tkanka/narząd	Efekt bezpośredni	Efekt pośredni
Trzustka	↑ syntezy i sekrecji insuliny ↑ proliferacji i masy komórek β ↓ apoptozy komórek β ↑ wydzielania somatostatyny	↓ wydzielania glukagonu
Żołądek	↓ opróżniania żołądka ↓ produkcji soku żołądkowego	↓ apetytu ↓ wchłaniania produktów odżywczych ↓ poposiłkowej glikemii i triglicerydemii
Jelita	↓ perystaltyki ↓ stanu zapalnego ↓ chylomikronemii	
Wątroba		↓ stanu zapalnego i stłuszczenia ↑ insulinowrażliwości
Tkanka tłuszczowa Mięśnie szkieletowe	↑ wrażliwości na działanie insuliny ↑ wychwyty glukozy ↑ brązowej tkanki tłuszczowej ↓ lipidów w białej tkance tłuszczowej	↑ przepływu krwi
Nerki	↑ diurezy i natriurezy ↓ hiperfiltracji kłębuszkowej (działanie nefroprotekcyjne)	↓ ciśnienia tętniczego
Serce	↓ stanu zapalnego ↑ częstości rytmu serca ↑ wychwyty glukozy przez miocyty ↑ funkcja lewej komory ↓ niedokrwienno uszkodzenia serca ↓ akumulacji lipidów w miocytach	
Naczynia krwionośne	↑ wazodylatacji i przepływu krwi i ↑ stabilności blaszki miażdżycowej ↓ rozwoju miażdżycy ↓ proliferacji mięśni gładkich ↓ agregacji płytek ↓ ciśnienia tętniczego	
Śródbłonek	↑ poprawa funkcji ↓ redukcja stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego ↑ właściwości wazodylatacyjnych ↓ adhezji komórek zapalnych	
Efekt przeciwzapalny	↓ stresu oksydacyjnego ↓ komórek stanu zapalnego i interleukin	↓ redukcja masy ciała ↓ hiperglikemii

dla GLP-1 znajdują się też w innych miejscach poza trzustką – m.in. w przewodzie pokarmowym, wątrobie, sercu, naczyniach, nerkach oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo GLP-1 działa pośrednio na tkanki. Dzięki pleiotropowemu działaniu GLP-1 efekty tera-

peutyczne analogów GLP-1 są znacznie szersze niż tylko efekt przeciwhiperglikemiczny czy korzystny wpływ na redukcję masy ciała i stanowią niezmiernie obiecującą opcję terapeutyczną dla różnych grupy pacjentów (tab.).

Piśmiennictwo

1. Drucker D.J.: Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122: 531–544.
2. Drucker D.J.: Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell. Metab.* 2018; 27: 740–756.
3. Drucker D.J.: Minireview: The glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001; 142: 521–527.
4. Brubaker P.L., Gil-Lozano M.: Glucagon-like peptide-1: The missing link in the metabolic clock? *J. Diabetes Investig.* 2016; 7 (supl. 1): 70–75.
5. Greiner T.U., Backhed F.: Microbial regulation of glp-1 and l-cell biology. *Mol. Metab.* 2016; 5: 753–758.
6. Arora T., Wegmann U., Bobhate A. i wsp.: Microbially produced glucagon-like peptide 1 improves glucose tolerance in mice. *Mol. Metab.* 2016; 5: 725–730.
7. MacDonald P.E., El-Kholy W., Riedel M.J. i wsp.: The multiple actions of glp-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51 (supl. 3): S434–442.
8. Pujadas G., Drucker D.J.: Vascular biology of glucagon receptor superfamily peptides: Mechanistic and clinical relevance. *Endocr. Rev.* 2016; 37: 554–583.

Rola glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) w patogenezie otyłości

prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska

Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; Ośrodek Leczenia Otyłości i Chorób Dietozależnych w Białymstoku

Otyłość jest chorobą przewlekłą, która nie ustępuje samoistnie, ma natomiast poważne konsekwencje dla zdrowia publicznego, gdyż przybiera rozmiary pandemii. Szacuje się, że do 2025 roku jej rozpowszechnienie na świecie osiągnie 18% u mężczyzn i 21% u kobiet [1]. Ponadto przewiduje się, że do 2030 roku, w szczególności w Stanach Zjednoczonych, liczba chorych na otyłość wyniesie >45% populacji osób dorosłych [2]. Pomimo trwających badań i stosowania różnych strategii leczenia tej choroby wyzwania związane z rosnącymi wskaźnikami otyłości na całym świecie i poszukiwaniem skutecznych opcji jej leczenia są nadal bardzo poważne. Homeostaza energetyczna, czyli pobór i wydatkowanie energii, są ściśle kontrolowane przez złożone sieci neuronowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Integrują one obwodowe sygnały nerwowe oraz sygnały hormonalne krótkoterminowego dostarczania substratu i długoterminowej dostępności energii, pochodzącej z przewodu pokarmowego i z tkanki tłuszczowej [3]. Hedonistyczne postrzeganie posiłków (tzw. apetyt na smakowite pożywienie) mogą sprzyjać chęci jedzenia niezależnie od zapotrzebowania na energię, a tym samym wpływać na nadmierne spożycie energii i ostatecznie rozwój otyłości, oddziałując na układ nagrody w OUN [4].

Ludzkie jelita są narządem wykazującym czynność endokrynną, który w odpowiedzi

na spożycie składników odżywczych wydzielają ze swoich komórek enteroendokrynnych >20 obecnie znanych hormonów peptydowych, łącznie określanych jako hormony jelitowe. Hormony pochodzące z jelit, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), odgrywają kluczową rolę patogenetyczną w rozwoju otyłości [5]. Działają one jako silne regulatory zachowań żywieniowych, bilansu energetycznego i homeostazy glukozy. Otyłość wywołuje niekorzystne zmiany w wydzielaniu hormonów jelitowych, które zaburzają homeostazę energetyczną i ułatwiają dalszy przyrost masy ciała. Wydaje się, że ta niekorzystna adaptacja hormonów jelitowych (w tym GLP-1) u osób chorych na otyłość jest powiązana z odzyskiwaniem masy ciała po hipokalorycznych interwencjach żywieniowych, w procesie nazywanym efektem jo-jo [6,7].

Patogeneza choroby otyłościowej

Regulacja masy ciała ludzkiego organizmu uzależniona jest od bilansu energetycznego, który z jednej strony obejmuje pobieranie energii z pokarmem, a z drugiej – wydatkowanie energii na podstawową przemianę materii, termoregulację, swoiste dynamiczne działanie pokarmu, czynności codzienne, pracę zawodową i aktywność fizyczną. Nadmiar przyswojonej energii w ustroju skutkuje odkładaniem jej w narządzie do tego przystosowanym, czyli

w tkance tłuszczowej, której nadmierny wzrost prowadzi do rozwoju otyłości i powikłań tej choroby.

Pobieranie pokarmu stanowi potrzebę biologiczną każdego żywego organizmu. Uwarunkowane to jest różnymi czynnikami natury społeczno-ekonomicznej, kulturowej, smakiem, zapachem, wyglądem, temperaturą pokarmu, dostępnością, reklamą, nawykami żywieniowymi i innymi czynnikami determinującymi pobór pokarmu. Kontrolę pobierania pokarmu można rozpatrywać na kilku odrębnych płaszczyznach. Mówi się o bezpośredniej, czyli hormonalnej i neurohormonalnej regulacji pobierania pokarmu (włączając w to hormony podwzgórza, przewodu pokarmowego i tkanki tłuszczowej) oraz o drodze pośredniej – czyli nerwowej regulacji pobierania pokarmu, sterowanej przez autonomiczny układ współczulny, przywspółczulny oraz jelitowy układ nerwowy (metasympatyczny). W obrębie nerwowej regulacji aktywności układu pokarmowego można mówić o dwukierunkowym przepływie informacji, czyli między OUN (podwzgórzem – jako centrum układu autonomicznego) a przewodem pokarmowym (tzw. długie odruchy wago-wagalne) oraz między poszczególnymi odcinkami przewodu pokarmowego (tzw. krótkie odruchy wago-wagalne), co umożliwia koordynowanie działań poszczególnych odcinków (np. opróżniania żołądka przy przechodzeniu treści pokarmowej z dwunastnicy) [8].

W patogenezie otyłości układ pokarmowy pełni bardzo ważną funkcję, gdyż z jednej strony przekształca pokarm spożyty przez człowieka, dostarczając organizmowi energii i składników odżywczych potrzebnych do realizacji różnych funkcji życiowych, natomiast z drugiej – jest miejscem oddziaływania czynników wewnętrznych, takich jak: hormony przewodu pokarmowego, hormony tkanki tłuszczowej czy neuropeptydy. Wydaje się, że to właśnie liczne

substancje neurohormonalnej regulacji łaknienia odgrywają kluczową rolę w szeroko pojętej homeostazie energetycznej.

Tak więc mechanizmy regulacji poboru pokarmu można podzielić na:

- ośrodkowe – związane przede wszystkim z wyspecjalizowanymi ośrodkami OUN (podwzgórze z ośrodkami głodu i sytości oraz układ mezołimbiczny z ośrodkami nagrody)
- obwodowe – dające sygnały z żołądka, jelit i tkanki tłuszczowej.

Dodatkowo mechanizmy regulacji poboru pokarmu można rozpatrywać jako:

- działające krótkookresowo (np. grelina)
- działające długookresowo (np. leptyna, insulina).

Neurohormonalna regulacja przyjmowania pokarmu

Spożycie pokarmu jest regulowane przez złożone interakcje między składnikami odżywczymi, hormonami, neuropeptydami i kilkoma obszarami mózgu. Wydaje się, że regulację żywienia można tu podzielić na **homeostatyczną** (kontrolującą bilans energetyczny, dostosowującą spożywanie pokarmu tak, aby promować stabilność zasobów energetycznych) i **niehomeostatyczną** (hedonistyczną – spowodowaną smakowitością pożywienia, pełniącemu funkcje nagradzające) [9].

Rola GLP-1 w przekazywaniu sygnałów obwodowych do podwzgórza (oś jelito-mózg-trzustka)

Przewód pokarmowy pełni kilka funkcji, a mianowicie trawienie pokarmu, wchłanianie składników odżywczych oraz wydzielanie soków trawiennych, śluzu i hormonów peptydowych. Na błonę ścianę przewodu pokarmowego składa się z kilku typów komórek, w tym z komórek enteroendokrynnych, które są kluczowym składnikiem osi jelito-mózg-trzustka. Tam wydzielane

są hormony jelitowe, m.in. GLP-1. Nieprawidłowe odpowiedzi poposiłkowe hormonów jelitowych w otyłości są wynikiem zmienionej liczby i reaktywności jelitowych komórek enteroendokrynnych i rozregulowanego różnicowania komórek jelitowych (jak sugeruje zmniejszona całkowita liczba komórek enteroendokrynnych i zmienione poziomy ekspresji czynników transkrypcyjnych wymaganych do różnicowania linii wydzielniczych komórek jelitowych osoby chorej na otyłość) [10,11].

Związek między otyłością a nieprawidłowymi odpowiedziami hormonów jelitowych jest dwukierunkowy – otyłość wywołuje nieprawidłową sekrecję hormonów jelitowych, co z kolei zakłóca homeostazę energetyczną i ułatwia dalszy przyrost masy ciała, utrwalając w ten sposób stan otyłości. Osoby chore na otyłość charakteryzują się osłabioną poposiłkową supresją greliny i zmniejszoną dobową zmiennością greliny, a także zmniejszonymi poziomami silnych peptydów anoreksygenicznymi, takich jak PYY, GLP-1, na czczo i po posiłkach, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [6,7,10,12]. Zmiany te przekładają się na osłabienie sygnałów sytości, nieskrępowane jedzenie, brak regularnych posiłków i częste zachowania związane z podjadaniem pogłębiające otyłość. Ponadto otyłość powiązana jest z upośledzoną plastycznością nerwu błędnego, a tym samym osłabionym działaniem hormonów jelitowych na włókna nerwu błędnego, na co wskazuje również zmniejszona ekspresja i wrażliwość receptorów GLP-1 dla nerwu błędnego [13].

Rola GLP-1 w patogenezie otyłości opiera się więc na trzech zasadniczo pełnionych funkcjach: kontroli homeostazy energetycznej z jednej strony poprzez wpływ na uczucie sytości w OUN – oraz z drugiej – na opróżnianie żołądka, jak również wpływ na homeostazę glukozy w efekcie inkretynowym.

GLP-1 jest syntetyzowany i wydzielany przez enteroendokrynnne komórki L, które ulegają ekspresji w dużej części przewodu pokarmowego, poczynając od początkowego odcinka jelita cienkiego i stopniowo zwiększając gęstość, aż do dystalnej części okrężnicy. GLP-1 jest przechowywany w ziarnistościach wydzielniczych komórek L do momentu jego wydzielania pod wpływem docierających tam składników pokarmowych [14]. GLP-1 jest również syntetyzowany przez neurony jądra pasma samotnego (*nucleus tractus solitarius*) pnia mózgu [15]. Na poposiłkowe wydzielanie GLP-1 wpływają zarówno czynniki neuroendokrynnne, jak i odżywcze, i wykazuje on dwufazowy profil uwalniania, który w rzeczywistości jest bardzo podobny do tego, jaki wykazuje insulina. Uważa się, że początkowa faza jego wydzielania, która jest wykrywana 10–15 minut po spożyciu pokarmu, jest zależna głównie od czynników neuroendokrynnnych oraz w mniejszym stopniu od interakcji składników odżywczych z komórkami L początkowego odcinka jelita cienkiego. I odwrotnie, na drugą fazę wydzielania GLP-1, która występuje 30–60 minut po posiłku, największy wpływ ma dotarcie składników odżywczych do dystalnej części jelita cienkiego i okrężnicy [16]. Po wydzieleniu GLP-1 może aktywować aferentne włókna nerwowe nerwu błędnego, a także dyfundować do pobliskich naczyń włosowatych, a następnie dotrzeć do krążenia ogólnoustrojowego przez żyłę wrotną. W krwiobiegu GLP-1 jest wysoce podatny na katalityczną aktywność enzymu DPP-4. W rezultacie okres półtrwania GLP-1 jest bardzo krótki – około 1–2 minut. Badania na zwierzętach i *in vitro* wykazały, że <25% nowo wydzielonego bioaktywnego GLP-1 dociera do wątroby w stanie nienaruszonym. Dalsza aktywność katalityczna zachodzi w wątrobie, w związku z czym tylko około 10–15% nowo wydzielonego GLP-1 dociera do krążenia w postaci aktywnej [17,18].

Ważny czynnik w regulacji apetytu i sytości podczas przyjmowania pokarmu stanowi szybkość opróżniania żołądka. Zwiększona objętość (rozciągnięcie) żołądka wywołuje sygnały nasycenia poprzez aktywację mechanoreceptorów żołądka, które dalej przekazują informację przez nerw błędny do jądra pasma samotnego w pniu mózgu. Na wielkość rozciągnięcia żołądka spowodowanego przyjmowaniem pokarmu częściowo wpływa szybkość opróżniania żołądka, a to może następnie wpływać na poposiłkowe wahania glikemii. Rolę motoryki żołądka w regulacji apetytu i sytości oraz wpływ GLP-1 na motorykę żołądka i jelit obszernie przeanalizowano [19,20]. GLP-1 opóźnia opróżnianie żołądka i motorykę jelit nie tylko u osób zdrowych, szczupłych, ale także u chorych na otyłość i cukrzycę typu 2. Opóźnione opróżnianie żołądka wpływa na wielkość rozciągnięcia żołądka, szybkość ekspozycji jelit na składniki odżywcze, a w konsekwencji na wydzielanie hormonów jelitowych, co z kolei wpływa na poposiłkowe wahania glukozy oraz może zwiększać uczucie sytości [21]. Ponieważ natywny GLP-1 jest szybko inaktywowany przez enzym dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4), u chorych na otyłość istnieje potrzeba podawania pozajelitowego, odpornego na degradację agonisty receptora GLP-1 (GLP-1RA), który można wstrzykiwać podskórnie raz dziennie [22]. Niektórzy autorzy uważają, że zmiany w sygnalizacji spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka są przyczyną wywoływanych przez GLP-1 zmian apetytu i sytości oraz utraty masy ciała wywołanej leczeniem analogami GLP-1 [21].

Jeden z najbardziej znanych i prawdopodobnie najważniejszych efektów GLP-1 stanowi zdolność do stymulowania wydzielania insuliny w odpowiedzi na spożycie węglowodanów. Wykazano również, że GLP-1 promuje transkrypcję i biosyntezę genów insuliny [23] oraz odpowiada za prawie połowę całkowitego popo-

siłkowego wydzielania insuliny. Niemniej działanie GLP-1 zmniejszające stężenie glukozy jest związane nie tylko z jego działaniem insulinotropowym, ale także z silnym hamowaniem wydzielania glukagonu [24]. Wydaje się, że w tym działaniu częściowo pośredniczy zwiększone wydzielanie insuliny i somatostatyny z wysp trzustkowych występujące w okresie poposiłkowym, a także bezpośrednia interakcja GLP-1 z jego receptorami na komórkach α trzustki [25]. Wykazano, że u gryzoni przedłużone podawanie GLP-1 sprzyja również wzrostowi komórek β trzustki, zwiększając ich proliferację i zmniejszając apoptozę [26].

Tak więc na podstawie >30-letnich dowodów eksperymentalnych z modelami gryzoni i ludzi wykazano, że GLP-1 zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez stymulowanie wydzielania i produkcji insuliny oraz hamowanie wydzielania glukagonu w sposób zależny od glukozy. Otyłość, a także zmiany metaboliczne zachodzące wraz z rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz cukrzycy wiążą się ze spadkiem poposiłkowego wydzielania GLP-1 z komórek L [18], przez co długotrwała zmiana w wydzielaniu GLP-1 może się przyczyniać do dalszego przyrostu masy ciała i niekorzystnie wpływać na progresję cukrzycy typu 2. Podawanie analogów GLP-1 jako potencjalne wzmocnienie działań GLP-1 u osób chorych na otyłość i cukrzycę typu 2 poprawia parametry metaboliczne i wpływa na zwiększenie odczuwania sytości, a pośrednio na zmniejszenie uczucia głodu [27].

Uwarunkowania uczucia głodu i sytości u chorych na otyłość oraz rola i miejsce GLP-1 w pracy ośrodków regulujących w podwzgórzu

OUN odgrywa ważną rolę w utrzymaniu masy ciała i równowagi energetycznej poprzez regulację poboru i wydatkowania energii. Aby regu-

lować pobór energii, sygnały zarówno neuronalne, jak i humoralne pochodzące z narządów obwodowych zaangażowanych w przyjmowanie pokarmu, trawienie, magazynowanie (jak jelita, trzustka, tkanka tłuszczowa) przekazują do mózgu informacje o głodzie i/lub sytości. Hormony pochodzące z jelit, takie jak oreksygeny hormon grelina i wydzielane po posiłku hormony anoreksygenne – cholecystokina (CCK), peptyd YY (PYY), oksyntomodulina (OXM) i glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) – zostały zidentyfikowane jako główni gracze w regulacji żywienia poprzez przekazywanie do mózgu informacji o stanie odżywienia związanym z posiłkiem. W warunkach fizjologicznych integracja wszystkich sygnałów obwodowych skutkuje poborem energii odpowiadającym wydatkowi energetycznemu organizmu. Sygnały homeostatyczne pochodzące z narządów obwodowych przenoszą różne aspekty procesu regulacji energii do OUN: informacje długoterminowe („statyczne”) mówiące o zapasach energii oraz krótkoterminowe („dynamiczne”) związane z posiłkami. Leptyna pochodząca z tkanki tłuszczowej, która jest wydzielana proporcjonalnie do jej ilości, przekazuje do OUN „statyczną” informację o długoterminowych zapasach energii. Fizjologicznie centralna sygnalizacja leptyny ma działanie anorektyczne [28], natomiast centralna oporność na leptynę stwierdzana u osób chorych na otyłość jest czynnikiem przyczyniającym się do pogłębienia tej choroby [29]. Insulina wydzielana przez komórki β trzustki może przekazywać zarówno długoterminowe, jak i krótkoterminowe (przy wydzielaniu związanym z posiłkiem) informacje i wykazano, że działa w mózgu, zmniejszając spożycie pokarmu [30]. Jednak w przypadku otyłości i przekarmienia obwodowa insulinooporność prowadzi do przewlekłej hiperinsulinemii i zaburzonej sygnalizacji w OUN. Już w 2006 roku badania z wykorzystaniem pozy-

tonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazały istnienie insulinooporności u osób z otyłością i składowymi zespołu metabolicznego. Przy zaburzonej regulacji długoterminowej u osób chorych na otyłość wspomniane wyżej hormony jelitowe ściśle związane z posiłkiem (grelina, PYY, GLP-1 i CCK) przekazują dynamiczną informację o zmianach krótkoterminowych stanu odżywienia do podwzgórza.

Homeostatyczna regulacja przyjmowania pokarmu, związana z krótko- i długoterminowym stanem energetycznym, zachodzi głównie w podwzgórzu i jądrze pasma samotnego, które przenoszą i integrują liczne sygnały obwodowe. Podwzgórze zawiera kilka połączonych ze sobą jąder, w tym jądro łukowate, jądro przykomorowe, a także jądro grzbietowo-przyśrodkowe. Ze względu na swoje anatomiczne położenie jądro łukowate odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu informacji obwodowych związanych z energią i stanem odżywienia do innych struktur centralnych. Tu bariera krew–mózg jest wysoce przepuszczalna, a zatem prawdopodobnie ma większą ekspozycję na czynniki krążące [31]. Zawiera też dwa odrębne rodzaje neuronów: (1) neurony wykazujące ekspresję oreksygenego neuropeptydu Y (NPY) i białka agouti (neurony stymulujące głód) oraz (2) anoreksygennej proopiomelanokortyny (POMC), a także transkryptu regulowanego przez kokainę i amfetaminę (CART). Ponadto POMC jest prekursorem hormonu stymulującego α -melanocyty (α -MSH), neuropeptydu o silnym działaniu anoreksygenym. Po uwolnieniu POMC i α -MSH aktywują neurony PVN (jądra przykomorowego), co hamuje przyjmowanie pokarmu. I odwrotnie, poprzez hamowanie aktywacji neuronów PVN, NPY i AgRP stymulują przyjmowanie pokarmu. W przeciwieństwie do PVN, neurony jądra grzbietowo-przyśrodkowego (DMN) są aktywowane przez NPY i AgRP, promując pobieranie pokarmu, i są hamowane przez POMC i α -MSH,

zmniejszając spożycie pokarmu [32]. Receptory GLP-1 (GLP-1R) są szeroko wyrażone w podwzgórzu, przy czym największą ich ekspresję opisano w neuronach POMC/CART ARC, a następnie neuronach DMN [33].

GLP-1 odgrywa rolę zarówno w homeostaticznej, jak i niehomeostaticznej regulacji przyjmowania pokarmu, która zachodzi w różnych obszarach OUN. Hamujący wpływ GLP-1 na przyjmowanie pokarmu może wynikać zarówno z bezpośredniego, jak i pośredniego wpływu na OUN. Wydaje się, że niewielka ilość GLP-1 przenika przez barierę krew–mózg i bezpośrednio wiąże się z jej receptorami na neuronach POMC/CART i NPY/AgRP [18]. GLP-1 pochodzenia jelitowego może wnikać do mózgu przez jądro łukowate, które ze względu na swoje anatomiczne położenie (na jego poziomie przepuszczalna jest bariera krew–mózg) odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu informacji obwodowych związanych z energią i stanem odżywienia do innych struktur w podwzgórzu [31]. Jednak ze względu na krótki okres półtrwania w krążeniu jest prawdopodobne, że tylko niewielka ilość GLP-1 pochodzącego z jelit dociera do mózgu. Dlatego nie jest jasne, czy uwalniany obwodowo GLP-1 musi się dostać do mózgu, aby wpłynąć na przyjmowanie pokarmu, czy też inne drogi działania są zaangażowane w jego wpływ na zachowania żywieniowe. Stwierdzono też lokalną syntezę GLP-1 w pniu mózgu, która może służyć do wzmocnienia obwodowo generowanych sygnałów GLP-1. Jedne dane sugerują, że GLP-1 uwalniany przez jelita działa jako fizjologiczny sygnał sytości poprzez aktywację obwodowych receptorów GLP-1, podczas gdy centralny GLP-1 wpływa na odżywianie się przez receptory GLP-1 w mózgu [34]. Według innych koncepcji systemy GLP-1 w OUN i na obwodzie współpracują ze sobą w regulacji zachowania żywieniowego. A ponieważ receptory GLP-1 stwierdzono na włóknach nerwu błędnego, za-

sugerowano, że nerw błędny odgrywa ważną rolę w komunikacji między jelitami a mózgiem. Tę hipotezę poparto wynikami eksperymentów na zwierzętach z wagotomią [35] oraz u ludzi [36], stąd wydaje się, że GLP-1 prawdopodobnie oddziałuje na OUN drogami pośrednimi, przez aferentne nerwy błędne pochodzące z jelita i drogą krążenia wrotnego [37].

Natomiast u gryzoni wykazano, że obwodowe podanie analogu GLP-1 bezpośrednio aktywuje neuroprzekaznictwo w neuronach POMC/CART, jednocześnie wywołując działanie hamujące w neuronach NPY/AgRP [38,39]. U gryzoni wykazano, że podanie dootrzewnowe, podskórne czy dożylnie analogów GLP-1 powodowało zmniejszenie wielkości posiłków [40,41]. Podobnie u ludzi podanie analogu GLP-1 zmniejszało apetyt, głód i spożycie pokarmu oraz zwiększało uczucie sytości [42].

Wpływ GLP-1 na zmniejszenie apetytu w mezolimbicznym układzie nagrody

Oprócz fizjologicznych potrzeb energetycznych, spożycie pokarmu jest napędzane przez niehomeostaticzne centralne szlaki zaangażowane w przetwarzanie nagrody i zachowania motywowane nagrodą. Smakowitość żywności jest kluczowym wyznacznikiem decyzji o jedzeniu. W rezultacie bardzo apetyczna żywność, zazwyczaj bogata w energię, tłuszcze i węglowodany proste, może wyzwać potrzebę spożycia pokarmu przy braku fizjologicznych potrzeb energetycznych [43]. Kilka struktur centralnych, takich jak kora oczodołowo-czołowa, wyspa, ciało migdałowe i prążkowie, odgrywa ważną rolę w przetworzeniu i ocenie sygnałów pokarmowych. Zwiększona aktywacja tych obszarów OUN w odpowiedzi na wizualne i węchowe sygnały pokarmowe (określana jako nagroda pokarmowa), wiąże się ze zwiększonym apetytem na bardzo smakowite pokarmy [44]. Po spożyciu takiego pokarmu neurony dopaminergiczne wy-

syłają projekcje z brzuszego obszaru nakrywki do jądra półleżącego i innych obszarów przodomózgowia, a uwalnianie dopaminy w tych obszarach mózgu jest dobrze skorelowane z przyjemnością odczuwaną po posiłku u osób zdrowych z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała [45]. Aktywacja tych obszarów w odpowiedzi na spożycie żywności nazywana jest „nagrodą za skonsumowanie pokarmu”. Natomiast z czasem następuje poczucie zmniejszonej nagrody po jedzeniu i wiąże się to z kompensacyjnym przejadaniem się w celu uzyskania podobnych odczuć jak w okresie początkowym [46], co z kolei może prowadzić do zwiększania masy ciała. Ważne okazało się odkrycie, że receptory GLP-1 (GLP-1R) zostały zidentyfikowane w obszarach mózgu zaangażowanych w przetwarzanie nagrody płynącej z pożywienia [47,48]. U ludzi badania funkcjonalnym rezonansem magnetycznym (fMRI) ujawniły potencjał określonych hormonów jelitowych, takich jak grelina, GLP-1 i PYY, do modulowania aktywności neuronalnej w regionach nagrody w mózgu i zmiany wartości hedonistycznej pożywienia [49]. Tak więc w ciągu ostatniej dekady stało się jasne, że oprócz regulacji aktywności neuronalnej w homeostatycznych obszarach mózgu, hormony jelitowe mogą również wpływać na związane z nagrodą aspekty zachowań żywieniowych. W badaniach na ludziach wykazano również rolę endogennego GLP-1R w modyfikacji sygnalizacji nagrody w układzie mezolimbicznym [50]. Natomiast egzogenne podawanie analogów GLP-1 wydaje się wpływać na neurotransmisję dopaminy w kilku centralnych obszarach i wiąże się ze zmniejszeniem przewidywanej nagrody z pożywienia, zwiększoną nagrodą ze skonsumowania pokarmu i zmniejszeniem spożycia smakowitych pokarmów [51].

Wpływ GLP-1 na tkankę brunatną i wydatkowanie energii

Rola tkanki tłuszczowej brunatnej w ustroju człowieka polega na zwiększeniu wydatku energetycznego poprzez wpływ na procesy termoregulacji, obejmujące termogenezę indukowaną zimnem i posiłkiem. W następstwie aktywacji współczulnej brązowych adipocytów przez receptory β energia chemiczna zgromadzona w triglicerydach jest wyzwalana przez uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych kierowanych na drogę β -oksydacji, czego rezultatem jest produkcja ciepła. To jednak podwzgórze pełni rolę strażnika i – poza kontrolą głodu i sytości – dodatkowo kontroluje temperaturę ciała, wydatek energetyczny i metabolizm glukozy.

Obecnie trwają badania nad wpływem GLP-1 na procesy termogenezy. Wykazano, że podanie szczurom dożylnie GLP-1 spowodowało wzrost temperatury ciała o $0,3 \pm 8^\circ\text{C}$ [52]. Natomiast podanie GLP-1 myszom spowodowało wzrost termogenezy brunatnej tkanki tłuszczowej (BAT) [53]. Co ciekawe, zmiany termogenezy BAT korelowały ze zwiększoną aktywnością włókien współczulnych unerwiających BAT. A ponieważ GLP-1 podawany obwodowo nie zmieniał termogenezy BAT, jest więc prawdopodobne, że w termogenicznym działaniu GLP-1 pośredniczy mózg. Podsumowując, te przedkliniczne odkrycia wskazują, że GLP-1 może mieć wpływ na centralną regulację bilansu energetycznego, wpływając na wydatek energetyczny, a zwłaszcza na termogenezę [21]. Zgodnie z innymi danymi, podawanie agonistów receptora GLP-1 (np. liraglutytu) zwiększa wydatek energetyczny i termogenezę BAT poprzez mechanizmy, które obejmują sygnalizację AMPK w podwzgórzcu środkowo-podstawnym. Inne badania i dowody doświadczalne potwierdzają udział sygnalizacji GLP-1R mózgu w kontroli wydatku energetycznego przynajmniej u gryzoni – poprzez kontrolę aktywności BAT [54].

Natomiast w badaniach u ludzi wyniki nie są jeszcze w pełni rozstrzygnięte, gdyż po 4-tygodniowym leczeniu liraglutylem u chorych na otyłość i cukrzycę typu 2 szacowany 24-godzinny spoczynkowy wydatek energetyczny wykazywał tendencję do zwiększania się [55], ale efekt ten nie został potwierdzony w badaniach trwających 8–10 tygodni [56].

Modulacja żywieniowa wydzielania GLP-1 i znaczenie mikrobioty jelitowej

Metodą mniej zbadaną co do strategii zwiększania działania GLP-1 jest promowanie jego endogennego wydzielania z komórek L. Można to osiągnąć poprzez wsparcie farmakologiczne i dietetyczne. Główną krytyką podejścia dietetycznego jest to, że zmiany w diecie mogą nie prowadzić do wystarczającego wzrostu stężenia GLP-1 we krwi, aby promować korzystne działanie fizjologiczne, takie jak poprawa wydzielania insuliny i stężenia we krwi.

Jednym z możliwych mechanizmów wyjaśniających zróżnicowany wpływ makroskładników odżywczych na apetyt, głód i spożycie pokarmu jest modulacja wydzielania GLP-1. Wyniki pokazały, że podanie glukozy spowodowało ostry wzrost krążącego GLP-1 już w 1. fazie [57]. Mechanizmy komórkowe leżące u podstaw stymulacji wydzielania GLP-1 przez komórki L przez glukozę są przynajmniej częściowo podobne do stymulacji wydzielania insuliny w wysepkach. Stwierdzono, że w enteroendokrynnych komórkach glukoza i fruktoza w sposób zależny od dawki zwiększają wydzielanie GLP-1 poprzez zamknięcie wrażliwych na ATP kanałów KATP i późniejszą depolaryzację błony [54]. Monosacharydy, które wykazały, że stymulują wydzielanie GLP-1, obejmują glukozę, galaktozę i fruktozę.

W okrężnicy nieulegające trawieniu węglowodany ulegają fermentacji, prowadząc w zależności od ich rodzaju do produkcji różnych

krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA). Stwierdzono, że fermentujący błonnik pokarmowy i jego metabolity – SCFA – wydają się promować wydzielanie GLP-1 z komórek L poprzez interakcję z receptorami wolnych kwasów tłuszczowych 2 i 3 (FFA2R, FFAR3) [58,59]. Wykazano też w hodowlach komórek okrężnicy, że fizjologiczne stężenia octanu, masłanu i propionianu stymulują wydzielanie GLP-1 [60]. Dodatkowo wykazano, że ukierunkowane dostarczanie propionianu do okrężnicy poprzez suplement (estry innulinopropionianu) silnie stymulował wydzielanie GLP-1 po standardowym posiłku śniadaniowym i zmniejszał spożycie energii podczas lunchu w formie bufetu u dorosłych z nadwagą lub otyłością [61]. Po 6-miesięcznym podawaniu propionianu do okrężnicy zaobserwowano również duży wpływ na odczucie apetytu i spożycie pokarmu, zmniejszanie masy ciała, tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej i lipidów wątrobowych. W porównaniu ze standardową dietą kontrolną, spożycie diety wzbogaconej w błonnik fermentujący przez 50 dni zwiększało stężenie GLP-1 w okrężnicy wstępującej, co było związane ze zwiększoną ekspresją proglukagonu w komórkach L okrężnicy. Fermentujący błonnik zmniejszał również spożycie pokarmu, przyrost masy ciała, a także stężenie triglicerydów we krwi i akumulację triglicerydów w wątrobie [62]. W innych badaniach spożywanie diety wzbogaconej w błonnik fermentujący przez 4–6 tygodni zwiększało stężenie GLP-1 w okrężnicy wstępującej i żyły wrotnej, a także ekspresję proglukagonu w okrężnicy proksymalnej [63]. Wśród ludzi wykazano, że spożywanie przez 3 dni chleba bogatego w błonnik z ziaren jęczmienia było związane ze zwiększonym stężeniem GLP-1 we krwi na czczo, jak również zwiększonym poposiłkowym stężeniem PYY we krwi u zdrowych dorosłych [64]. Te zmiany stężeń peptydów przewodu pokarmowego były związane z poprawą

wą wrażliwości na insulinę i zmniejszeniem poposiłkowego stężenia glukozy we krwi. Fakt, że autorzy stwierdzili wzrost stężenia wodoru w wydychanym powietrzu i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych we krwi, sugeruje, że pozytywny wpływ chleba na bazie jęczmienia wynikał ze zwiększonej produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez obecną tam mikrobiotę jelitową. Wyniki tych badań sugerują, że pewne szlaki łączą fermentujący błonnik z jego pozytywnym wpływem na spożycie pokarmu, przyrost masy ciała i homeostazę glukozy we krwi poprzez zwiększone wydzielanie GLP-1.

Oprócz wykrywania węglowodanów i glukozy, komórki L – podobnie jak inne komórki enteroendokrynnie – wykrywają białka i lipidy pochodzące z pokarmu poprzez specyficzne receptory na powierzchni komórki, które wiążą metabolity lipidów i białek z pożywienia (285 klomb). Zależne od dawki wydzielanie GLP-1 wywołane przez kwasy tłuszczowe jest widoczne w przypadku kwasu α -linolenowego, kwasu dokozaheksaenowego i palmitooleinowego oraz oleinowego czy kwasu stearynowego, a mniej skuteczne przy kwasach nasyconych [54]. Badania wykazały, że wolne kwasy tłuszczowe, takie jak nienasycone długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, są silnymi stymulatorami uwalniania GLP-1 poprzez interakcje z receptorami wolnych kwasów tłuszczowych, ale nie zaobserwowano istotnej różnicy w stężeniu glukozy we krwi ani stężeniu insuliny we krwi [65,66]. Badania sugerują, że przy podobnej zawartości energii diety bogatsze w wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) lub wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 niż w kwasy tłuszczowe nasycone mogą zwiększać wydzielanie GLP-1 z komórek L, które mogą być mediatorem wzrostu wydzielania insuliny, wrażliwości na insulinę, proliferacji komórek β , a także lepszej tolerancji glukozy [67,68].

Białka pokarmowe są ogólnie opisywane jako najbardziej sycące składniki odżywcze, w których działaniu może częściowo pośredniczyć stymulacja wydzielania anoreksygennych peptydów przewodu pokarmowego, w tym GLP-1. Głównie podkreślano tu rolę jajek spożywanych na śniadanie (2–3 sztuk, ze względu na jednoczesne spożycie białka i MUFA) [69], co poza zmniejszeniem uczucia głodu powodowało zmniejszenie poboru energii w ciągu następnych 24 godzin [70]. Poszczególne aminokwasy stymulujące wydzielanie GLP-1 obejmują glutaminę, asparaginę, fenyloalaninę i glicynę (przy czym najsilniejsze są glutamina i glicyna). W badaniach po podaniu doustnym glutaminy obserwowano zwiększenie stężenia krążącego GLP-1 i insuliny u osób szczupłych oraz chorych na otyłość i chorych na cukrzycę typu 2 [54]. Wydaje się, że indukcja wydzielania GLP-1 przez białka jest zależna od dawki, o czym świadczy przebadanie diet izokalorycznych zawierających 14, 25 lub 50% energii pochodzącej z białek [71].

Wiadomo jednak, że człowiek odżywia się dietą mieszaną, z różną zawartością makroskładników. Wykazano, że u zdrowych ochotników dieta zawierająca 30% kcal z białka (40% z węglowodanów i 30% z tłuszczów) powodowała większe wydzielanie GLP-1 niż dieta zawierająca 10% białka (60% węglowodanów i 30% tłuszczu) [69]. W niektórych badaniach eksperymentalnych badano wpływ kilku określonych pokarmów na odpowiedź glikemiczną, subiektywne odczucie apetytu, a także spożycie energii podczas kolejnego posiłku. W badaniach tych wykazano m.in., że dodanie pokarmów o wysokiej zawartości białka, MUFA i błonnika (np. migdały 30–90 g) do posiłku bogatego w węglowodany złożone poprawia poposiłkową odpowiedź glikemiczną [72].

Potwierdzenie wyników tych badań na większej populacji mogłoby się przełożyć na konkretne zalecenia żywieniowe u chorego

na otyłość. Obecne wytyczne w terapii pacjenta z otyłością w postępowaniu dietetycznym uwzględniają już zalecenie spożycia węglowodanów z pokarmów bogatych w błonnik (takich jak rośliny strączkowe i inne warzywa wysokobłonnikowe oraz w mniejszych ilościach owoce oraz produkty pełnoziarniste), jednocześnie ograniczają spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych (pochodzenia zwierzęcego) i promują wielonienasycone kwasy tłuszczowe i kwasy tłuszczowe omega-3, gdyż wszystkie te składniki pożywienia w różnym stopniu wiążą się ze zwiększonym wydzielaniem GLP-1.

W świetle tego jest oczywiste, że manipulowanie składem diety w celu promowania wydzielania GLP-1 stanowi obiecującą strategię zmiany stylu życia w leczeniu otyłości. Z drugiej strony wiadomo, że hipokaloryczne interwencje dietetyczne są często komplikowane przez odzyskanie masy ciała z powodu przeciwegulacyjnej aktywacji silnych fizjologicznych mechanizmów adaptacyjnych, których celem jest ochrona wyższej masy ciała i przeciwdziałanie jej utracie [73,74]. Wykazano, że osoby podlegające ograniczeniom energetycznym w diecie odzyskują do 50% utraty masy ciała w ciągu 1. roku i wracają do wyjściowej masy ciała w ciągu 3–5 lat po zabiegu bariatrycznym [75]. Badania z dietetycznym ograniczeniem kalorii, głównie dietami niskokalorycznymi (VLCD), wykazały zwiększone zgłaszanie przez badanych uczucia głodu, zwiększoną chęć spożycia wysokokalorycznej żywności, zwiększoną reaktywność na bodźce pokarmowe oraz niekorzystne zmiany krążących hormonów jelitowych, w tym zmniejszone stężenia GLP-1, PYY, CCK, NT i amyliny oraz zwiększone stężenia acylowanej greliny [74,76]. Warto zauważyć, że te wyrównawcze adaptacje hormonów jelitowych utrzymywały się do 62 tygodni po interwencji dietetycznej [73], powodując powrót do wyjściowej masy ciała u znacznej liczby uczestników.

W przeciwieństwie do tego, utrzymanie utraty masy ciała po VLCD jest związane ze zwiększonym poposiłkowym stężeniem hormonów anoreksogennych, takich jak PYY i GLP-1 [77]. Dane te podkreślają indywidualną zmienność odpowiedzi hormonów regulujących apetyt na deficyt energii w diecie i utrzymanie zmniejszonej masy ciała. Stąd wydaje się słuszne utrzymywanie podawania analogu GLP-1 w celu podtrzymania zredukowanej masy ciała.

Obiecujące okazują się strategie mające na celu modulację poziomu hormonów jelitowych w celu leczenia pacjentów z otyłością i chorobami towarzyszącymi.

Mikrobiom a GLP-1

Zmieniony skład mikrobiomu jelitowego w otyłości może również wpływać na wydzielanie hormonów jelitowych poprzez interakcje z jelitowymi EWG [78]. Wykazano, że niektóre gatunki mikrobiomu jelitowego mają pozytywny wpływ na reaktywność komórek enteroendokrynnych, a tym samym na zwiększenie stymulowanego posiłkiem wydzielania peptydów anoreksygennych, takich jak GLP-1 i PYY [79]. Na wydzielanie tych hormonów mogą również wpływać krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które są produktem ubocznym metabolizmu drobnoustrojów jelitowych i stanowią źródło energii dla komórek enteroendokrynnych. Potwierdzono to w badaniu działania metforminy u chorych na cukrzycę typu 2, gdzie stwierdzono zmianę mikrobiomu jelitowego i wytwarzanie metabolitów drobnoustrojów, w tym maślanu i kwasów tłuszczowych, co z kolei może się przyczynić do zwiększonego wydzielania GLP-1 [80].

Niemniej wstępne badanie podawania probiotyków (kapsułki *Lactobacillus reuteri* o kontrolowanym uwalnianiu 2 × dziennie) u osób szczupłych oraz u osób otyłych bez cukrzycy zwiększało stężenia GLP-1 i GLP-2 w osoczu

oraz poprawiało poziomy insuliny stymulowanej glukozą – bez zmiany tolerancji glukozy oraz ogólnoustrojowej wrażliwości na insulinę [81]. W związku z tym znaczenie i potencjał terapeutyczny celowania w dysbiozy drobnoustrojów jelitowych w regulacji wydzielania GLP-1 i tolerancji glukozy w wielu populacjach pacjentów wymagają dalszych badań.

Podsumowanie

Aby osiągnąć redukcję masy ciała i skutecznie leczyć otyłość, konieczne jest uzyskanie długoterminowego ujemnego bilansu energetycznego poprzez zmniejszenie apetytu i poboru energii lub przez zwiększenie wydatku energetycznego. Dane z badań klinicznych wyraźnie wskazują na hamujący wpływ podawania GLP-1 na spożycie pokarmu, a głównie zmniejszenie wielkości posiłków oraz zmniejszenie częstotliwości ich spożywania. W świetle danych z piśmiennictwa można uznać, że efekty redukcji masy ciała są wynikiem połączonego centralnego i obwodowego działania analogów GLP-1RA, które łącznie sprzyjają odczuwaniu sytości poposiłkowej, zmniejszeniu uczucia głodu i ostatecznie prowadzą do ograniczenia spożycia pokarmu. Możliwe, że spowolnienie opróżniania żołądka również może się przyczyniać do zmniejszenia masy ciała, ale odgrywa w tym niewielką i często tymczasową rolę. Smaczne jedzenie może aktywować obwody nagrody w mózgu, a te satysfakcjonujące efekty mogą być potężną motywacją do spożywania pokarmu i osłabiać sygnały regulujące żywienie. Wykazano korzystny wpływ GLP-1 na układ nagrody w mózgu, co może zwiększać lub zmniejszać satysfakcjonującą wartość pożywienia w zależności od zapotrzebowania energetycznego. Dodatkowo GLP-1 ma wyraźnie korzystny wpływ na tolerancję glukozy i wydzielanie insuliny, co u osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej zwykle podlega dodatkowej interwencji i/lub leczeniu.

Poszukując sposobów skutecznego leczenia otyłości, należy stwierdzić, że można ten efekt osiągnąć poprzez wzmacnianie sygnałów obwodowych i centralnych z zastosowaniem analogów GLP-1, które oprócz działania zmniejszającego stężenie glukozy wykazują działania powodujące stałą redukcję masy ciała u większości chorych na otyłość.

Piśmiennictwo

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377–1396.
2. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T. i wsp.: Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378: 815–825.
3. Dokken B.B., Tsao T.-S.: The physiology of body weight regulation: are we too efficient for our own good? *Diabetes Spectr.* 2007; 20: 166–170.
4. Berthoud H.R.: Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011; 21: 888–896.
5. Monteiro M.P., Batterham R.L.: The importance of the gastrointestinal tract in controlling food intake and regulating Energy balance. *Gastroenterology* 2017; 152: 1707–1717e2.
6. Mok J.K.W., Makaronidis J.M., Batterham R.L.: The role of gut hormones in obesity. *Curr. Opin. Endocrine. Metab. Res.* 2019; 4: 4–13.
7. Makaronidis J.M., Batterham R.L.: The role of gut hormones in the pathogenesis and management of obesity. *Curr. Opin. Physiol.* 2019; 12: 1–11.
8. Krauss H., Chęcińska-Maciejewska Z., Maćkowiak P.: Regulacja masy ciała. W: Krauss H. (red.): *Fizjologia żywienia*. PZWL 2019: 145–176.
9. Lutter M., Nestler E.J.: Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition* 2009, 139: 629–632.
10. Lean M.E., Malkova D.: Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int. J. Obes.* 2016; 40: 622–632.
11. Wölnerhanssen B.K., Moran A.W., Burdya G. i wsp.: Deregulation of transcription factors controlling intestinal epithelial cell differentiation; a predisposing factor for reduced enteroendocrine cell number in morbidly obese individuals. *Sci. Rep.* 2017; 7: 8174.
12. Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. i wsp.: Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36); secretory controls and

physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol. Rev.* 2017; 97:411–463.

13. de Lartigue G., Xu C.: Mechanisms of vagal plasticity influencing feeding behavior. *Brain Res.* 2018; 1693: 146–150.

14. Holst J.J.: The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1409–1439.

15. Larsen P., Tang-Christensen M., Holst J. i wsp.: Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997; 77: 257–270.

16. Nauck M.A., Siemsglüss J., Orskov C. i wsp.: Release of glucagon-like peptide 1 (GLP-1 (7–36 amide), gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in response to oral glucose after upper and lower intestinal resections. *Gastroenterol.* 1996; 34: 159–166.

17. Hansen L., Deacon C.F., Orskov C. i wsp.: Glucagon-like peptide-1-(7–36)amid eis transformed to glucagon-like peptide-1(9–36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140: 5356–5363.

18. Bodnaruc A.M., Prudhomme D., Blanchet R. i wsp.: Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutrition & Metabolism* 2016; 13: 92–107.

19. Janssen P., Vanden B.P., Verschuere S. i wsp.: The role of gastric motility in the control of food intake. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 33: 880–894.

20. Marathe C.S., Rayner C.K., Jones K.L. i wsp.: Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *Experimental Diabetes Research* 2011; 279530.

21. van Bloemendaal L., ten Kulve J.S., la Fleur S.E. i wsp.: Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: Focus on the CNS. *J. Endocrinol.* 2014; 221: T1–T16.

22. Fineman M.S., Cirincione B.B., Maggs D. i wsp.: GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2012; 14: 675–688.

23. Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S. i wsp.: Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1987; 84: 3434–3438.

24. Host J.J.: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *AJP Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E199–206.

25. De Heer J., Rasmussen C., Coy D.H. i wsp.: Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia* 2008; 51: 2263–2270.

26. Farilla L., Hui H., Bertolotto C. i wsp.: Glucagon-Like Peptide-1 Promotes Islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic Rats. *Endocrinology* 2013; 143: 4397–4408.

27. Aulinger B.A., Vahl T.P., Wilson-Pérez H.E. i wsp.: B-Cell Sensitivity to GLP-1 in Healthy Humans Is Variable and Proportional to Insulin Sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 2489–2496.

28. Cohen P., Zhao C., Cai X. i wsp.: Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108: 1113–1121.

29. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P. i wsp.: Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metabol.* 2007; 5: 181–194.

30. Benedict C., Kern W., Schultes B. i wsp.: Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1339–1344.

31. Rui L.: Brain regulation of Energy balance and body weight. *Rev. Endoc. Metab. Disord.* 2013;14:387–407

32. Morton G.J., Meek T.H., Schwartz M.W.: Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014; 15: 367–378.

33. Vahl T.P., Tauchi M., Durler T.S. i wsp.: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats. *Endocrinology* 2007; 148: 4965–4973.

34. Williams D.L., Baskin D.G., Schwartz M.W.: Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology* 2009; 150: 1680–1687.

35. Fujiwara K., Gotoh K., Chiba S. i wsp.: Intraportal administration of DPP-IV inhibitor regulates insulin secretion and food intake mediated by the hepatic vagal afferent nerve in rats. *J. Neurochem.* 2012; 121: 66–76.

36. Plamboeck A., Veedfald S., Deacon C.F. i wsp.: The effect of exogenous GLP-1 on food intake is lost in male truncally vagotomized subjects with pykroplasty. *Am. J. Physiol. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304: G1117–G1127.

37. Dockray G.J.: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13: 954–958.

38. Secher A., Jelsing J., Baquero A.F. i wsp.: The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 4473–4488.

39. Yang Y., Moghadam A.A., Corder Z.A. i wsp.: Long term exendin-4 treatment reduces food intake and body weight and alters expression of brain homeostatic and reward markers. *Endocrinology* 2014; 155: 3473–3483.

40. Rüttimann E.B., Arnold M., Hillebrand J.J. i wsp.: Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1 reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms. *Endocrinology* 2009; 150: 1174–1181.

41. Williams K.E., Washington M.C., Johnson-Rouse T. i wsp.: Exogenous glucagon-like peptide-1 acts in sites sup-

plied by the cranial mesenteric artery to reduce meal size and prolong the intermeal interval in rats. *Appetite* 2015; 96: 254–259.

42. Flint A., Raben A., Ersbøll A.K. i wsp.: The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, Energy and substrate metabolism in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 781–792.

43. Berthoud H.R., Lenard N.R., Shin A.C.: Food reward, hyperphagia and obesity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 300: R1 266–277.

44. Van Blomendaal L., Veltman D.J., Ten Kulve J.S. i wsp.: Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 878–886.

45. Van Blomendaal L., Veltman D.J., Ten Kulve J.S. i wsp.: Emotional eating is associated with increased brain responses to food-cues and reduced sensitivity to GLP-1 receptor activation. *Obesity* 2015; 23: 2075–2082.

46. Van Blomendaal L., Uzerman R.G., ten Kulve J.S. i wsp.: GLP-1 Receptor activation modulates appetite and reward-related brain areas in humans. *Diabetes* 2014; 63: 4186–4196.

47. Dossat A.M., Lilly N., Kay K. i wsp.: Glucagon-like peptide-1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *J. Neurosci.* 2011; 31: 14453–14457.

48. Alhadeff A.L., Grill H.J.: Hindbrain nucleus tractus solitarius glucagon-like peptide-1 receptor signaling reduces appetitive and motivational aspects of feeding. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307: R465–470.

49. Makaronidis J.M., Batterham R.L.: Obesity, body weight regulation and the brain: insights from fMRI. *Br. J. Radiol.* 2018; 20170910.

50. Dailey M.J., Moran T.H.: Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013; 24(2): 85–91.

51. Koliaki Ch., Liatis S., Dalamaga M. i wsp.: The Implication of Gut Hormones in the Regulation of Energy Homeostasis and Their Role in the Pathophysiology of Obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2020; 9: 255–271.

52. Osaka T., Endo M., Yamakawa M. i wsp.: Energy expenditure by intravenous administration of glucagon-like peptide-1 mediated by the lower brainstem and sympathoadrenal system. *Peptides* 2005; 26: 1623–1631.

53. Lockie S.H., Heppner K.M., Chaudhary N. i wsp.: Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Diabetes* 2012; 61: 2753–2762.

54. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R.: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism* 2019; 30: 72–130.

55. Horowitz M., Flint A., Jones K.L. i wsp.: Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appe-

tite, Energy intake, Energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; 97: 258–266.

56. Bradley D.P., Kulstad R., Racine N. i wsp.: Alterations in energy balance following exenatide administration. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2012; 37: 893–899.

57. Moriya R., Shirakura T., Ito J. i wsp.: Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: E1358–1365.

58. Nilsson N.E., Kotarsky K., Owman C. i wsp.: Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 303: 1047–1052.

59. Nøhr M.K., Pedersen M.H., Gille A. i wsp.: GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology* 2013; 154: 3552–3564.

60. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. i wsp.: Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364–371.

61. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A. i wsp.: Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2015; 64: 1744–1754.

62. Cani P.D., Neyrinck A.M., Maton N. i wsp.: Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes. Res.* 2005; 13: 1000–1007.

63. Cani P.D., Knauf C., Iglesias M.A. i wsp.: Improvement of Glucose Tolerance and Hepatic Insulin Sensitivity by Oligofructose Requires a Functional Glucagon-Like Peptide 1 Receptor. *Diabetes* 2006; 55: 1484–1490.

64. Nilsson A.C., Johansson-Boll E.V., Björck I.M.E.: Increased gut hormones and insulin sensitivity index following a 3-d intervention with a barley keener-based product: a randomised cross-over study in healthy middle-aged subjects. *Br. J. Nutr.* 2015; 114: 899–907.

65. Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T. i wsp.: Differential effects of saturated and monosaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 1135–1143.

66. Thomsen C., Storm H., Holst J.J.: Differential effects of saturated and monosaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 605–611.

67. Paniagua J.A., de la Sacristana A.G., Sánchez E. i wsp.: A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007; 26: 434–444.

68. Adachi T, Tanaka T, Takemoto K. i wsp.: Free fatty acids administered into the colon promote the secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340: 332–337.

69. Lejeune M.P., Westerterp K.R., Adam T.C. i wsp.: Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satletry, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 89–94.

70. Ratliff J., Leite J.O., de Ogburn R. i wsp.: Consuming eggs for breakfast influences plasma glucose and ghrelin, while reducing Energy intake during the next 24 hours in adult men. *Nutr. Res.* 2010; 30: 96–103.

71. Belza A., Ritz Ch., Sørensen M.Q. i wsp.: Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97(5): 980–989.

72. Josse A.R., Kendall C.W.C., Augustin L.S.A. i wsp.: Almonds and postprandial glycemia-a dose-response study. *Metabolism* 2007; 56: 400–404.

73. Sumithran P, Prendergast L.A., Delbridge E. i wsp.: Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1597–1604.

74. Zhao X., Han Q., Gang X. i wsp.: The role of gut hormones in diet-induced weight change: a systematic review. *Horm. Metab. Res.* 2017; 49: 816–825.

75. Ross Middleton K, Patidar S., Perri M.: The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2012; 13: 509–517.

76. Nymo S., Coutinho S.R., Eknes P.H. i wsp.: Investigation of the long-term sustainability of changes in appetite after weight loss. *Int. J. Obes.* 2018; 42: 1489–1499.

77. Iepsen E.W., Lundgren J., Holst J.J. i wsp.: Successful weight loss maintenance includes long-term increased meal responses of GLP-1 and PYY 3–36. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174: 775–784.

78. Mishra A.K., Dubey V., Ghosh A.R.: Obesity: an overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism* 2016; 65: 48–65.

79. Plovier H., Cani P.D.: Enteroendocrine cells: metabolic relays between microbes and their host. *Endocr. Dev.* 2017; 32: 139–164.

80. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. i wsp.: Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017; 23: 850–858.

81. Simon M.C., Strassburger K., Nowotny B. i wsp.: Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1827–1834.

Czy redukcja masy ciała stanowi cel terapii otyłości? Skuteczność liraglutytu w redukcji masy ciała i poprawie innych parametrów klinicznych udowodniona w badaniach klinicznych

prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wskazania do farmakoterapii otyłości

Farmakoterapia jest częścią kompleksowej strategii leczenia otyłości. Świadomość ryzyka rozwoju licznych przewlekłych powikłań tej choroby sprawia, że nieskuteczność postępowania niefarmakologicznego jest wskazaniem do rozważenia farmakoterapii. Podobnie postępujemy w przypadku innych chorób przewlekłych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca typu 2, nawet jeśli nie rozwinęły się jeszcze powikłania przewlekłe podwyższonego ciśnienia tętniczego ani utrzymujących się zwiększonych wartości glikemii.

Metaanalizy badań oceniających skuteczność postępowania niefarmakologicznego u chorych na otyłość wskazują, że efektem takiego postępowania jest zwykle redukcja 3–5% wyjściowej masy ciała, której często nie udaje się utrzymać długoterminowo, co wskazuje na konieczność rozważenia postępowania farmakologicznego u znacznego odsetka pacjentów [1]. Biernie przyglądanie się rozwojowi kolejnych powikłań otyłości i niepodjęcie próby wykorzystania skutecznych metod terapeutycznych, w tym także farmakoterapii, można oceniać jako zaniechanie, podobnie jak w przypadku braku zastosowania odpowiednich metod leczenia u chorych na inne choroby przewlekłe.

Zgodnie z obowiązującymi wskazaniami **leczenie farmakologiczne** można zastosować – w połączeniu z dietą o zmniejszonej kaloryczności i zwiększonym wysiłkiem fizycznym – u osób dorosłych z:

- otyłością – z wyjściową wartością BMI ≥ 30 kg/m² (nawet jeżeli nie stwierdza się chorób towarzyszących otyłości) lub
- nadwagą – z wyjściowym BMI 27–29,9 kg/m² i z ≥ 1 chorobą współistniejącą związaną z nadmierną masą ciała, taką jak np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny [2,3].

Przed podjęciem decyzji o wdrożeniu leczenia farmakologicznego otyłości należy ocenić przebieg dotychczasowego leczenia niefarmakologicznego. Zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami o nieskuteczności tego postępowania świadczy nieuzyskanie redukcji masy ciała o $\geq 5\%$ względem wartości wyjściowej w czasie 3–6 miesięcy, pomimo pełnego zaangażowania pacjenta w realizację prawidłowo ustalonego planu terapii niefarmakologicznej.

Należy podkreślić, że rozpoczęcie farmakologicznego leczenia otyłości u osoby, u której dotychczas nie zainicjowano postępowania dietetycznego ani programu zwiększonej aktywności fizycznej, jest niewłaściwe. Zawsze więc w pierwszej kolejności należy podjąć terapię niefarmakologiczną, ponieważ u części pacjentów może się ona okazać wystarczająco skuteczna, a u pozostałych jest warunkiem zwiększającym szansę nie tylko uzyskania większej redukcji

masy ciała podczas leczenia farmakologicznego, ale też utrzymania uzyskanego efektu. U pacjentów, u których na podstawie prawidłowo przeprowadzonego wywiadu stwierdzono nieskuteczność kompleksowej terapii nefarmakologicznej, decyzję o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego należy podjąć odpowiednio wcześniej. Wdrożenie farmakoterapii nie zwalnia z obowiązku prowadzenia kompleksowej terapii nefarmakologicznej – należy o tym przypominać choremu podczas każdej wizyty i sprawdzać, czy właściwie przestrzega zaleceń.

Liraglutyd, analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), o nazwie handlowej Saxenda®, ma wszystkie cechy, jakich należy oczekiwać od leków do długotrwałego leczenia otyłości [4–6]. Należą do nich:

- znany mechanizm działania
- potwierdzona skuteczność w badaniach klinicznych, których czas obserwacji wynosi minimum rok
- zmniejszenie masy ciała w trakcie badań klinicznych o $\geq 5\%$, w porównaniu z efektem stosowania placebo, lub $\geq 5\%$ utraty masy ciała u przynajmniej 35% pacjentów, jeśli efekt ten osiąga przynajmniej dwa razy większa liczba chorych niż w grupie placebo
- korzyści w zakresie redukcji powikłań związanych z nadmierną masą ciała
- dobra tolerancja kliniczna
- brak ryzyka uzależnienia
- utrzymywanie się zadowalających wyników podczas długotrwałego stosowania
- bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i brak poważnych powikłań odległych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutytu 3,0 mg w różnych grupach pacjentów – wyniki badań klinicznych

Profil skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Saxenda®, szczegółowo przedstawiony w cha-

rakterystyce produktu leczniczego (ChPL), opracowano na podstawie wyników 6 badań rejestracyjnych fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo, w których wzięło udział łącznie 6036 pacjentów (tab. 1).

Kluczowe wyniki uzyskane w badaniach rejestracyjnych

Redukcja masy ciała

We wszystkich badanych grupach większą redukcję masy ciała w 56. tygodniu obserwacji uzyskano u pacjentów z otyłością lub nadwagą stosujących liraglutyd, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio procentowy spadek masy ciała 8,0% vs 2,6% oraz spadek masy ciała wyrażony w kilogramach 8,4 kg vs 2,8 kg).

We wszystkich grupach zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ i $> 10\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów stosujących liraglutyd, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (odpowiednio 63,5% vs 26,6% oraz 32,8% vs 10,1%).

W trwającej 160 tygodni części badania **SCALE Obesity & Pre-Diabetes** redukcja masy ciała nastąpiła głównie w 1. roku i utrzymywała się przez 160 tygodni.

W badaniu **SCALE Maintenance** zmniejszenie masy ciała uzyskane przed rozpoczęciem leczenia utrzymało się u większej liczby osób stosujących liraglutyd, w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (odpowiednio u 81,4% i 48,9%).

Wczesna redukcja masy ciała, zdefiniowana jako spadek masy ciała $\geq 5\%$ po 12 tygodniach stosowania leku, była niezależnym wskaźnikiem lepszej odpowiedzi terapeutycznej uzyskiwanej w rocznej obserwacji. Zmniejszenie masy ciała u osób wcześniej odpowiadających na leczenie wynosiło średnio 11,2% w stosunku do masy wyjściowej (9,7% u mężczyzn i 11,6% u kobiet). Spadek masy ciała o $\geq 5\%$ uzyskano u 86,2%, a o $\geq 10\%$ u 51% pacjentów.

Tabela 1. Skrócony opis badań klinicznych SCALE

Akronim (n – liczba pacjentów)	Badana populacja	Czas trwania	Pierwszorzędowy cel badania
SCALE Obesity & Pre-Diabetes (n = 3731) [7,8]	BMI ≥ 30 kg/m ² lub ≥ 27 kg/m ² oraz dyslipidemia i/lub nadciśnienie tętnicze pacjentów podzielono wg stwierdzonego w badaniach przesiewowych stanu przedcukrzycowego oraz wyjściowej wartości BMI ≥ 30 kg/m ² lub < 30 kg/m ²	u wszystkich 3731 zrandomizowanych pacjentów; leczenie trwało 56 tygodni, a u 2254 pacjentów ze stwierdzonym w badaniach przesiewowych stanem przedcukrzycowym leczenie trwało 160 tygodni	ocena zmiany masy ciała; odsetek pacjentów, u których utrata masy ciała stanowiła $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$ wyjściowej masy ciała
SCALE Diabetes (n = 846) [9]	BMI ≥ 27 kg/m ² oraz niedostatecznie kontrolowana cukrzyca typu 2 (HbA1c 7%–10% [53–86 mmol/mol]); na początku badania jako leczenie podstawowe stosowano dietę i wysiłek fizyczny, metforminę, pochodną sulfonilomocznika lub glitazon w monoterapii lub dowolne skojarzenie tych leków	56 tygodni	ocena zmiany masy ciała
SCALE Sleep Apnoea (n = 359) [10]	BMI ≥ 30 kg/m ² oraz umiarkowanie ciężki lub ciężki obturacyjny bezdech senny	32 tygodnie	ocena zmiany stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego oraz zmiany masy ciała
SCALE Maintenance (n = 422) [11]	BMI ≥ 30 kg/m ² lub ≥ 27 kg/m ² oraz nadciśnienie tętnicze lub dyslipidemia, po wcześniejszym zmniejszeniu masy ciała o $\geq 5\%$ w wyniku stosowania diety niskokalorycznej	56 tygodni	ocena zmiany masy ciała; odsetek pacjentów, u których utrzymano wyjściowy 5% spadek masy ciała; odsetek pacjentów, u których uzyskano dalszy spadek masy ciała $\geq 5\%$
The SCALE Insulin (n = 396) [12]	BMI ≥ 27 kg/m ² , cukrzyca typu 2 z HbA1c 6,0–10% (42–86 mmol/mol) otrzymujący terapię insuliną bazalną i ≤ 2 doustne leki przeciwcukrzycowe	56 tygodni	ocena zmiany masy ciała (%); odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 5\%$ spadek masy ciała
The SCALE IBT (n = 282) [13]	BMI ≥ 30 kg/m ²	56 tygodni	ocena zmiany masy ciała; odsetek pacjentów, u których uzyskano $\geq 5\%$ spadek masy ciała

Kontrola glikemii

Leczenie liraglutylem wiązało się z istotną poprawą parametrów wyrównania glikemii w podgrupach osób w stanie przedcukrzycowym i z cukrzycą typu 2.

W badaniu **SCALE Obesity & Pre-Diabetes** cukrzycę typu 2 rozpoznano u mniejszej liczby osób leczonych liraglutylem, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (0,2% vs

1,1%). Ponad 69% leczonych liraglutylem pacjentów w stanie przedcukrzycowym uzyskało stan normoglikemii już po roku leczenia. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 po 3 latach obserwacji było o 80% mniejsze, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Szacowany czas do wystąpienia cukrzycy typu 2 wśród pacjentów leczonych liraglutylem w dawce 3,0 mg był niemal 3 razy dłuższy niż u stosujących placebo [7,8].

Kardiometaboliczne czynniki ryzyka

W porównaniu z placebo leczenie liraglutydem powodowało istotne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie obwodu talii oraz poprawę profilu lipidowego [7,8,14].

Wskaźnik bezdechów i sptyczeń oddychania (ang. *apnoea-hypopnoea index* – AHI)

Według oceny na podstawie zmiany wskaźnika AHI w stosunku do wartości wyjściowej leczenie liraglutydem wiązało się z istotnym zmniejszeniem stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego w porównaniu z placebo, co było efektem redukcji masy ciała [10].

Tolerancja leku – najczęstsze działania niepożądane i interakcje lekowe

U większości pacjentów lek jest bardzo dobrze tolerowany, a działania niepożądane pojawiają się najczęściej wraz ze zwiększaniem dawki leku i w większości przypadków ustępują po maksymalnie 12 tygodniach od uzyskania dawki docelowej [15].

Do najczęstszych działań niepożądanych, definiowanych w ChPL jako $\geq 1/10$, należą objawy ze strony przewodu pokarmowego, do których wg częstości pojawiania się należą: nudności, wymioty, biegunka oraz zaparcie.

Bezpieczeństwo leku wynika również z bardzo ograniczonych potencjalnych interakcji leku z innymi produktami leczniczymi. W warunkach *in vitro* liraglutyd wykazał bowiem bardzo mały potencjał wejścia w interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami aktywnymi związanymi z cytochromem P450 (CYP 450) oraz wiązaniem z białkami osocza. Fakt ten ma ogromne znaczenie kliniczne u chorych na otyłość, którzy bardzo często stosują kilka leków z różnych grup ze względu na współistniejące choroby.

Oceniano również potencjalny wpływ niewielkiego opóźnienia w opróżnianiu żołądka, występującego w początkowym okresie stosowania liraglutytu, na wchłanianie jednocześnie

podawanych doustnych leków. Badania interakcji nie wykazały klinicznie istotnego opóźnienia wchłaniania, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawek innych stosowanych leków. Jedyna sytuacja kliniczna, która wymieniona została w ChPL jako wymagająca kontroli, to równoczesne stosowanie warfaryny i innych pochodnych kumaryny.

Cele farmakoterapii zgodnie z aktualnymi wytycznymi

Redukcja masy ciała to ważny cel leczenia otyłości, ale nie jedyny. Zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami do podstawowych celów farmakoterapii należą:

- redukcja masy ciała i utrzymanie zmniejszonej masy ciała
- zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości i konieczności ich leczenia
- korzystny wpływ na współistniejące z otyłością zaburzenia i choroby.

Analizując wybór optymalnego postępowania farmakologicznego u chorych na otyłość, należy przyjąć, że możliwość realizacji powyższych celów terapeutycznych stanowi podstawę w tym procesie decyzyjnym.

Trzeba podkreślić, że poza udokumentowanym spadkiem masy ciała, od nowoczesnej farmakoterapii otyłości oczekuje się uzyskania długotrwałego efektu leczenia, czyli utrzymania zredukowanej masy ciała w dłuższej perspektywie czasu, i tym samym zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań otyłości i konieczności ich leczenia (m.in. ochrony przed rozwojem cukrzycy), korzystnego wpływu na współistniejące z otyłością zaburzenia i choroby (m.in. poprawę wyrównania glikemii u chorych, u których doszło już do rozwoju cukrzycy, normalizację wartości ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie tętnicze przy zastosowaniu mniejszych dawek leków, kliniczną poprawę przebiegu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby,

zespołu policystycznych jajników, obturacyjnego bezdechu sennego) oraz dowodów na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe [16,17].

We wszystkich aktualnych wytycznych i rekomendacjach podkreśla się zmianę podejścia w leczeniu otyłości z BMI-centrycznego na tzw. powikłaniocentryczny. **Podstawowym celem leczenia chorych na otyłość nie jest tylko mniejsza liczba kilogramów czy mniejszy wskaźnik BMI, a rzeczywista, dobrze udokumentowana ochrona przed rozwojem powikłań otyłości oraz korzystny wpływ na zaburzenia metaboliczne i współistniejące choroby.** W analogiczny sposób w diabetologii zakończyła się era glukocentryzmu. Obecnie to korzyści kliniczne, zwłaszcza udokumentowana protekcja przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a nie wpływ na stężenie glukozy, determinuje wybór określonej opcji terapeutycznej u wielu chorych na cukrzycę. Podobne zasady obowiązują przy wyborze optymalnej terapii hipotensyjnej, hipolipemizującej i terapii innych chorób przewlekłych. Dowody na skuteczną i bezpieczną ochronę chorego przed dalszym rozwojem otyłości i jej powikłań stanowią podstawę w wyborze optymalnej terapii farmakologicznej w codziennej praktyce klinicznej.

Liraglutyd to obecnie lek o największym potencjale umożliwiającym realizację wszystkich celów stawianych przed nowoczesną farmakoterapią, o jednocześnie udowodnionym dobrym profilu bezpieczeństwa. Analizę możliwości realizacji celów terapeutycznych przedstawiono poniżej [17].

Cel 1. Redukcja masy ciała i utrzymanie zmniejszonej masy ciała

Liraglutyd, podobnie jak dwa pozostałe preparaty do leczenia otyłości dostępne w Polsce, wykazał większą skuteczność w redukcji masy ciała, w porównaniu z placebo, w okresie co najmniej rocznej obserwacji. Należy jednak podkreślić, że jedynie liraglutyd i orlistat badano pod ką-

tem stosowania w celu utrzymywania masy ciała zmniejszonej w wyniku kompleksowego postępowania nefarmakologicznego oraz w ramach prewencji przed ponownym przyrostem masy ciała. Wyniki były korzystne i fakt ten pozwala na bezpieczne wykorzystanie liraglutytu u wielu pacjentów, u których stosowanie farmakoterapii staje się koniecznością w perspektywie przekraczającej 12 miesięcy lub istnieje potrzeba skutecznego wsparcia chorego na otyłość po uzyskaniu istotnej redukcji masy ciała podczas stosowania metod nefarmakologicznych. Decyzje takie muszą być jednak podejmowane indywidualnie i za zgodą chorego, szczególnie jeśli wykracza się poza zawarte w charakterystyce leku wskazania rejestracyjne. Dowody na utrzymanie zredukowanej masy ciała i na prewencję przed ponownym przyrostem masy ciała przedstawiono w tabeli 2.

Cel 2. Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości i/lub poprawa wyrównania już występujących powikłań

Podstawowym celem prowadzenia nowoczesnej farmakoterapii otyłości, poza oczywistą redukcją masy ciała i poprawą jakości życia chorych, jest zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości, a w przypadku ich występowania istotne wsparcie w klinicznej kontroli choroby lub zaburzenia metabolicznego. W przypadku leków stosowanych do leczenia otyłości, a więc u chorych często obciążonych istotnymi czynnikami ryzyka kardiologicznego, niezwykle ważny jest udowodniony korzystny profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Od leków stosowanych w leczeniu otyłości, podobnie jak od tych zalecanych w leczeniu cukrzycy, wymaga się, by bezpieczeństwo ich stosowania w długotrwałej terapii było – zgodnie z wymogami EBM (*evidence based medicine*) – rzetelnie udokumentowane na podstawie wyników pochodzących z badań klinicznych z randomizacją i z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Liraglutyd na tle dostęp-

Tabela 2. Wpływ leków stosowanych w leczeniu otyłości na utrzymanie zredukowanej masy ciała i na prewencję przed ponownym przyrostem masy ciała [11,16]

	Orlistat	Naltrekson/bupropion	Liraglutyd
Procentowa utrata masy ciała po uwzględnieniu placebo w okresie roku	-2,9%	-4,8%	-5,4%
% pacjentów, u których osiągnięto $\geq 5\%$	54% vs 33% placebo	48% vs 16% placebo	63,2% vs 27,1% placebo
% pacjentów, u których osiągnięto $\geq 10\%$	26% vs 14% placebo	25% vs 7% placebo	33,1% vs 10,6% placebo
Utrata masy ciała po uwzględnianiu placebo w czasie >rocznej obserwacji	-2,8 kg w 4-letnim badaniu	Brak badań	-4,2% w 3-letnim badaniu
Efekt w zakresie utrzymania wcześniej uzyskanej redukcji masy ciała	mniejszy o 2,4 kg przyrost masy ciała w czasie 3 lat w porównaniu z placebo	Brak badań	dodatkowy 6% spadek masy ciała po uwzględnieniu placebo w okresie roku

nej w Polsce farmakoterapii wyróżnia się w sposób szczególny.

Stan przedcukrzycowy

Jedynie w przypadku liraglutytu oraz orlistatu dysponujemy wynikami badań, które jednoznacznie wskazują, że u osób z rozpoznany stanem przedcukrzycowym (nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy) z BMI ≥ 27 kg/m² zastosowanie obu opcji terapeutycznych skutecznie opóźnia lub zapobiega rozwojowi cukrzycy typu 2. Siła dowodów pozycjonuje liraglutyd jako lek z wyboru w tej grupie pacjentów. Dowody na zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 przedstawiono w tabeli 3.

Cukrzyca typu 2

Dla liraglutytu, podobnie jak dla dwóch pozostałych leków, uzyskano dowody na poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej u chorych na cukrzycę typu 2. W sposób niebudzący wątpliwości **najsilniejsze dowody przedstawiono dla liraglutytu**. Słabsze dla kombinacji naltreksonu/bupropionu oraz orlistatu. Poprawa kontroli glikemii w przypadku kombinacji

naltreksonu/bupropionu wynika jedynie z redukcji masy ciała. W przypadku orlistatu efekt ten jest częściowo niezależny od spadku masy ciała. Dla liraglutytu, który w dawkach 1,2 mg oraz 1,8 mg jest zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2, korzyści w zakresie poprawy wyrównania glikemii znacznie wykraczają poza wpływ skutecznej redukcji masy ciała. Co warto podkreślić, lepsza kontrola glikemii obserwowana jest również u pacjentów, u których spadek masy ciała jest niewielki. Zastosowanie farmakoterapii w leczeniu otyłości umożliwia zmniejszenie dawek leków przeciwhiperglykemicznych [9,16].

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Korzyści w zakresie poprawy kontroli zaburzeń gospodarki lipidowej potwierdzono zarówno dla liraglutytu, jak i pozostałych opcji terapeutycznych. Procentowe zmiany stężeń dla poszczególnych frakcji gospodarki lipidowej u pacjentów stosujących liraglutyd w rocznej obserwacji wynoszą odpowiednio: -2,3% całkowitego cholesterolu, -2,4% cholesterolu frakcji LDL, +1,9% cholesterolu frakcji HDL, -3,9% cholesterolu nie-HDL, -9,3% triglicerydów [7,8,16].

Tabela 3. Wpływ leków stosowanych w leczeniu otyłości na zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u pacjentów z otyłością z rozpoznanym stanem przedcukrzycowym [7,8,16]

	Orlistat	Naltrekson/bupropion	Liraglutyd
Ocena ryzyka rozwoju cukrzycy u chorych na otyłość ze stanem przedcukrzycowym	37,3% redukcja ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w 4-letniej obserwacji	Brak badań	uzyskanie normoglikemii u 69% pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, w czasie rocznej terapii liraglutydem 79% redukcja ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w 3-letniej obserwacji

Wpływ na wartości ciśnienia tętniczego

W czasie rocznej obserwacji podczas leczenia z zastosowaniem liraglutytu, po uwzględnieniu placebo, stwierdzono średni spadek ciśnienia skurczowego o 2,8 mm Hg oraz rozkurczowego o 0,9 mm Hg. Spadek ciśnienia tętniczego obserwowano również w przypadku orlistatu – odpowiednio 1,9 mm Hg i 1,5 mm Hg. Jedynie zastosowanie skojarzenia naltrekson/bupropion wiązało się ze wzrostem zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 1,8 mm Hg i 0,9 mm Hg. Ten niekorzystny efekt wynika prawdopodobnie z zahamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny [14,16].

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe liraglutytu

W przypadku liraglutytu, jako jedyne z dostępnych leków zarejestrowanych do leczenia otyłości, potwierdzono bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe. Zastosowanie liraglutytu w dawce 1,8 mg u chorych na cukrzycę typu 2, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i średnim BMI 32,5 kg/m² w badaniu LEADER wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dostępna jest również analiza *post hoc* wyników 5908 chorych na otyłość biorących udział w badaniach SCALE, dokonana pod kątem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. W grupie stosującej liraglutyd 3 mg obliczona liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiła 1,54 zdarzenia / 1000 osobołat, w porównaniu z wynikiem 3,65

zdarzeń / 1000 osobołat uzyskanym w grupie kontrolnej. Współczynnik ryzyka dla liraglutytu 3,0 mg w porównaniu z komparatorami wyniósł 0,42 (95% przedział ufności, 0,17–1,08).

Udokumentowanie wpływu liraglutytu 1,8 mg na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezakończonego zgonem u chorych na cukrzycę typu 2 (ze średnim BMI 32,6 kg/m²) oraz analiza wyników badań SCALE stanowiły podstawę do uznania przez FDA bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego liraglutytu w dawce 3,0 mg u chorych na otyłość bez współistniejącej cukrzycy [18,19].

Cel 3. Korzystny wpływ na współistniejące z otyłością zaburzenia i choroby

Ze względu na obecność receptorów GLP-1 w licznych lokalizacjach, m.in. w: trzustce, przewodzie pokarmowym, wątrobie, sercu, naczyniach układu krążenia, centralnym układzie nerwowym, tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych czy układzie immunologicznym potencjalne korzyści wynikające ze stosowania liraglutytu znacznie wykraczają poza efekty wynikające jedynie ze zmniejszenia masy ciała. Wzrastająca liczba dowodów z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych potwierdza szczególne korzyści z zastosowania liraglutytu w kolejnych populacjach chorych na otyłość.

Uzyskano również dowody na korzyści z jego zastosowania u chorych na otyłość ze współistniejącym zespołem policystycznych jajników, obturacyjnym bezdechem sennym oraz niealkohol-

Tabela 4. Farmakoterapia otyłości – udokumentowany wpływ na powikłania otyłości [10,20–24]

Orlistat	Naltrekson/bupropion	Liraglutyd
Wpływ na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby	Nie uzyskano poprawy	Brak badań
Wpływ na zespół policystycznych jajników	Brak badań	Brak badań
Wpływ na zespół bezdechu sennego	Brak badań	Brak badań

lową stłuszczeniową chorobą wątroby. Dowody w tym zakresie przedstawiono w tabeli 4.

Miejsce liraglutytu w standardach terapeutycznych. Algorytm decyzyjny – lek z wyboru u większości chorych na otyłość

Ponieważ brakuje badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków zarejestrowanych do leczenia otyłości, należy opierać się na danych zgodnych z założeniami EBM. Obecny stan wiedzy wskazuje na liraglutyd jako lek z wyboru u większości chorych na otyłość [16,17].

Wśród wielu korzystnych działań liraglutytu do udokumentowanych i szczególnie ważnych z klinicznego punktu widzenia właściwości zalicza się:

- korzystny wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej
- właściwości kardioprotekcyjne wynikające z obwodowego działania leku – jedynie dla liraglutytu udowodniono zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na otyłość ze współistniejącą cukrzycą i jawną klinicznie miażdżycą

- korzystny wpływ na funkcję naczyń; w większości badań klinicznych obserwowano pozytywny wpływ liraglutytu na ciśnienie tętnicze, a metaanaliza z 2019 roku wykazała jednoznacznie, że liraglutyd znacząco obniża ciśnienie skurczowe u osób z nieprawidłową glikemią lub bez niej
- korzyści u pacjentów ze współistniejącym zespołem policystycznych jajników, obturacyjnym bezdechem sennym oraz niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby
- korzyści podczas przygotowywania chorych do operacji bariatrycznej oraz u chorych po operacji.

Liraglutyd powinien być zatem stosowany jako lek z wyboru u osób z otyłością lub z nadwagą (gdy BMI ≥ 27 kg/m²), u których współistnieją: cukrzyca typu 2, stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy), kliniczne cechy insulinooporności, miażdżycy i jej następstwa kliniczne, zespół metaboliczny, zespół policystycznych jajników lub zespół bezdechu sennego. Liraglutyd powinien być również lekiem z wyboru u pacjentów przygotowujących się do zabiegu bariatrycznego i u tych, u których wskazana jest terapia farmakologiczna po za-

biegu bariatrycznym. Co warto podkreślić, już wkrótce liraglutyl będzie jedynym dostępnym zarejestrowanym lekiem do leczenia otyłości w grupie nastolatków w wieku 12–17 lat [25].

Piśmiennictwo

1. Lv N., Azar K.M., Rosas L.G. i wsp.: Behavioral lifestyle interventions for moderate and severe obesity: A systematic review. *Prev. Med. (Baltim.)* 2017; 100: 180–193.
2. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. i wsp.: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102–S138.
3. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. i wsp.: Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes. Facts.* 2015; 8(6): 402–424.
4. van Can J., Sloth B., Jensen C.B. i wsp.: Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2014; 38(6): 784–793.
5. Mancini M.C., de Melo M.E.: The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9: 44.
6. Eren-Yazicioglu C.Y., Yigit A., Dogruoz R.E. i wsp.: Can GLP-1 Be a Target for Reward System Related Disorders? A Qualitative Synthesis and Systematic Review Analysis of Studies on Palatable Food, Drugs of Abuse, and Alcohol. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 14: 614884.
7. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. i wsp.: A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 11–22.
8. Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. i wsp.: 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389(10077): 1399–1409.
9. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. i wsp.: Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7): 687–699.
10. Blackman A., Foster G.D., Zammit G. i wsp.: Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int. J. Obes.* 2016; 40(8): 1310–1319.
11. Wadden T.A., Hollander P., Klein S. i wsp.: Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes.* 2013; 37(11): 1443–1451.
12. Garvey W.T., Birkenfeld A.L.: Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1085–1093.
13. Wadden T.A., Tronieri J.S.: Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2020; 28: 529–536.
14. Zhao X., Huang K., Zheng M. i wsp.: Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2019; 19(1): 4.
15. Saxenda, INN-liraglutide – Europa EU: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf
16. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M. i wsp.: Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192 (31): E875–E891.
17. Bogdański P., Filipiak K.J., Kowalska I. i wsp.: Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. *Forum Zab. Metabol.* 2020; 11(2): 47–54.
18. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. i wsp.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–322.
19. Davies M.J., Aronne L.J., Caterson I.D. i wsp.: Liraglutide cardiovascular outcomes SCALE analysis Diabetes, Obesity and Metabolism. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20: 734–739.
20. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. i wsp.: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690.
21. Guss D.A., Mohanty S.R.: Liraglutide's use in treatment of non-alcoholic fatty liver: an evaluation of the non-alcoholic steatohepatitis study. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016; 5(6): 515–518.
22. Cena H., Chiovato L., Nappi R.E. i wsp.: Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(8): e2695–709.
23. Nylander M., Frössing S., Kistorp C. i wsp.: Liraglutide in polycystic ovary syndrome: a randomized trial, investigating effects on thrombogenic potential. *Endocr. Connect.* 2017; 6(2): 89–99.
24. Frössing S., Nylander M., Chabanova E. i wsp.: Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20(1): 215–218.
25. Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Perez M. i wsp.: A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(22): 2117–2128.

Zastosowanie liraglutylu u chorych na otyłość przed operacją bariatryczną i po operacji

dr hab. n. med. Mariusz Wyleżół

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Czerniakowski w Warszawie

Chirurgia bariatryczna – co to jest?

Chirurgia bariatryczna to grupa zabiegów wykonywanych na przewodzie pokarmowym, w obrębie żołądka i/lub jelita cienkiego, w leczeniu najbardziej zaawansowanych postaci otyłości. U chorych z cukrzycą typu 2 i początkowymi stadiami otyłości po operacjach bariatrycznych wykazano ustępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W tym ostatnim przypadku należy się posługiwać raczej określeniem chirurgii metabolicznej, aczkolwiek często powyższe terminy są stosowane zamiennie.

Pierwsze, eksperymentalne zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej wykonano >60 lat temu w Stanach Zjednoczonych. W Polsce pierwsze operacje w leczeniu chorych na otyłość olbrzymią przeprowadzono w latach 70. XX wieku. Szacuje się, że w 2019 roku, tzn. w okresie poprzedzającym pandemię COVID-19, wykonano na świecie łącznie około 1 mln operacji bariatrycznych, a w naszym kraju około 6 tys.

Wpływ otyłości olbrzymiej na rozwój powikłań otyłości w grupie chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznych

Otyłość jest chorobą, która rozwija się w wyniku zaburzonej homeostazy energetycznej organizmu w zakresie mechanizmów regulujących spożycie pokarmów i wydatku energetycznego. Choroba ta przybiera różny obraz u poszczegól-

nych chorych. Podstawowy jej objaw to nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, często jednak w jej przebiegu stwierdza się także inne patologie, takie jak: zwiększone stężenie glukozy we krwi, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, dyslipidemia, bezpłodność, zaburzenia potencji. Niejednokrotnie otyłość prowadzi do wystąpienia powikłań zarówno o charakterze metabolicznym, jak i mechanicznym. U chorych na otyłość częściej występują także nowotwory złośliwe. Nie należy zapominać o niekorzystnym wpływie otyłości na jakość życia, relacje społeczne i możliwość zarobkowania, co szczególnie nabiera znaczenia w obliczu powszechnej dyskryminacji i stygmatyzacji chorych na otyłość. Występowanie powyższych powikłań jest nasilone zwłaszcza w grupie chorych z otyłością olbrzymią. Przykład stanowi częstość występowania zaburzeń w zakresie gospodarki węglowodanowej organizmu, które w grupie chorych z wartościami BMI >35 kg/m² w okresie 10-letniej obserwacji rozwijają się około 20-krotnie częściej aniżeli w grupie osób o prawidłowej masie ciała.

Wpływ chirurgii bariatrycznej na układ inkretynowy

Przez wiele lat uważano, że operacje bariatryczne prowadzą do redukcji masy ciała w wyniku ograniczenia możliwości spożycia pokarmów – tzw. operacje restrykcyjne – bądź ograniczenia

trawienia i wchłaniania spożytych substancji pokarmowych – tzw. operacje wyłączające. W badaniach dowiedziono, że powyższy podział operacji bariatrycznych jest niezasadny, gdyż wpływają one także, a nawet przede wszystkim na neurohormonalną regulację spożycia pokarmów oraz wydatek energetyczny organizmu, a u podłoża powyższych zmian leżą takie mechanizmy biochemiczne, jak zmiany w wydzielaniu: greliny, GLP-1, PYY oraz CCK. W ostatnim okresie wskazuje się także na rolę innych mechanizmów w odzyskaniu homeostazy energetycznej przez organizm chorego poddanego operacji bariatrycznej. Najczęściej podkreśla się rolę czynnika wzrostu fibroblastów, kwasów żółciowych i ich receptorów, egzosomów zawierających mikroRNA oraz zmian w składzie mikroflory jelitowej. Niewątpliwie kompletne poznanie mechanizmów prowadzących do ustępowania otyłości i jej powikłań po operacjach bariatrycznych jest jeszcze przed nami, niemniej przy omawianiu roli liraglutytu w leczeniu otyłości wydaje się zasadne zwrócenie chociaż podstawowej uwagi na zmiany w obserwowanych stężeniach GLP-1 u chorych na otyłość olbrzymią przed operacją i po operacji bariatrycznej.

Powyższemu zagadnieniu poświęcono liczne badania naukowe i zasadnicze wnioski, jakie można wyciągnąć na ich podstawie, sprowadzają się do dwóch istotnych obserwacji. Po pierwsze, w grupie chorych na otyłość olbrzymią obserwuje się ograniczone poposiłkowe wydzielanie GLP-1. Jest to zatem sytuacja, w której spożycie pokarmu nie wyzwala jednego z podstawowych mechanizmów anoreksygennych, jakim jest wydzielanie GLP-1 w obrębie komórek jelita cienkiego i jego wpływ na ośrodkową regulację spożycia pokarmów. Po drugie, u chorych poddanych operacjom bariatrycznym, w szczególności takim jak: wyłączenie żołądkowe czy też rękawowa resekcja żołądka obserwuje się przywrócenie poposiłkowego wy-

dzielania GLP-1, a tym samym w organizmie chorego zostanie przywrócony jeden z poposiłkowych bodźców anoreksygennych. Wykazano, że powyższy mechanizm jest nadal obecny u chorych poddanych operacjom bariatrycznym >20 lat temu.

Wskazania do operacji bariatrycznych

Wskazania do leczenia chirurgicznego chorych na otyłość olbrzymią na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI) po raz pierwszy opracowano w 1991 roku podczas konferencji uzgodnieniowej, która odbyła się pod patronatem Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (National Institutes of Health – NIH). W trakcie powyższej konferencji uzgodniono, że do leczenia chirurgicznego otyłości kwalifikują się chorzy, u których wartość wskaźnika BMI:

- jest $\geq 40 \text{ kg/m}^2$
lub
- mieści się w przedziale $35\text{--}40 \text{ kg/m}^2$ w przypadku chorych, u których stwierdza się powikłania otyłości, a redukcja masy ciała może prowadzić do ich ustąpienia lub istotnej poprawy. Są to: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, zespół bezdechu sennego, niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby, zmiany zwyrodnieniowe stawów, zespół polycystycznych jajników i in.

Powyższe klasyczne wskazania w niezminionej formie przetrwały do dzisiaj, czyli przez 30 lat [1–3].

Niemniej wraz z wynikami badań, które wykazały, że operacje bariatryczne są korzystne w zakresie ustępowania cukrzycy typu 2 także u chorych z niższymi stopniami zaawansowania otyłości [4,5], liczne towarzystwa naukowe na świecie rozszerzyły wskazania do wykonywania operacji bariatrycznych także o grupę chorych na cukrzycę typu 2 ze wskaźnikiem BMI w przedziale od 30 do 35 kg/m^2 , jeśli celów te-

rapeutycznych leczenia cukrzycy nie udaje się uzyskać pomimo jej intensywnego leczenia [6,7]. Warto w tym miejscu przypomnieć, że jeden z tych celów stanowi redukcja, a co najmniej stabilizacja masy ciała. Zatem wzrost masy ciała u chorego na cukrzycę typu 2 należy uznać za niepowodzenie zastosowanego leczenia zachowawczego.

Trzeba podkreślić, że oceniając wskazania do operacji bariatrycznych, uwzględnia się najwyższą masę ciała, jaką chory uzyskał w trakcie swojego życia.

Wskazaniami do ponownej operacji bariatrycznej, czyli tzw. rewizyjnej, są wszystkie te sytuacje, które wymagają kontynuacji zabiegowego leczenia otyłości lub jej powikłań, a także przeciwdziałanie wystąpieniu powikłań lub leczenie ewentualnych powikłań odległych wykonanych uprzednio operacji bariatrycznych.

Omawiając powyższe wskazania do chirurgicznego leczenia otyłości, należy zaznaczyć, że dotyczą one chorych w wieku pomiędzy 18. a 65. rokiem życia. W przypadku chorych >65. roku życia należy indywidualnie ocenić korzyści wynikające z zastosowania tej metody leczenia względem ewentualnych powikłań, co sprowadza się w zasadzie do uwzględnienia przy ocenie wskazań nie tyle wieku metrykalnego, ile biologicznego.

Dla chorych <18. roku życia grupa dziecięcych chirurgów bariatrycznych opracowała kryteria kwalifikacyjne, z którymi powinni się zapoznać lekarze zajmujący się tą grupą chorych.

Przeciwwskazania do operacji bariatrycznej

Omawiając wskazania do chirurgicznego leczenia otyłości, nie sposób chociaż pokrótce nie wspomnieć o ewentualnych przeciwwskazaniach do ich wykonania. Szczególnie istotne są te, które mają charakter przeciwwskazań bezwzględnych; zalicza się do nich: nieuleczalne choroby prowadzące do wyniszczenia, choroby

stanowiące zagrożenie dla życia chorego w krótkim czasie, choroby endokrynologiczne stanowiące przyczynę rozwoju otyłości wtórnej, ciężkie zaburzenia krzepnięcia, brak współpracy ze strony chorego, czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, choroby psychiczne niekontrolowane mimo leczenia i farmakoterapii, upośledzenie umysłowe ciężkiego stopnia, brak możliwości uczestniczenia w stałej długoterminowej kontroli po leczeniu operacyjnym, okres 12 miesięcy poprzedzający planowaną ciążę, ciąża i karmienie piersią oraz stany uniemożliwiające samodzielne życie. Przeciwwskazania do przeprowadzenia operacji bariatrycznej występują także w przypadku licznych innych chorób. Jednak wówczas, dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia, można uzyskać ich złagodzenie do przeciwwskazań względnych i ostatecznie poddać chorego operacji bariatrycznej, która dla wielu chorych będzie miała charakter ratujący życie.

Zasady przygotowania chorego do operacji bariatrycznych

Przygotowanie chorego do operacji bariatrycznej opiera się na pracy interdyscyplinarnego zespołu, w skład którego wchodzi profesjonalistów w zakresie ochrony zdrowia reprezentujących różne zawody, w tym: lekarze różnych specjalności, pielęgniarki, dietetycy, psycholodzy, fizjoterapeuci, neurologopedzi i inni. Przygotowanie i kwalifikacja chorego do operacji jest zazwyczaj wielomiesięcznym procesem diagnostyczno-terapeutycznym, w trakcie którego nie tylko wykonuje się liczne badania, ale niejednokrotnie (a praktycznie w przypadku każdego chorego) optymalizuje leczenie powikłań otyłości i chorób towarzyszących. W tym czasie korzystne jest prowadzenie także edukacji żywieniowej chorego, wsparcie psychologiczne, poprawa sprawności ruchowej i wydolności fizycznej. Zaleca się zaprzestanie palenia papierosów. Jeden z istot-

nych aspektów przygotowania chorego do operacji to przedoperacyjna redukcja masy ciała. Jak wykazały wyniki badań, postępowanie takie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka związanego z przeprowadzeniem operacji, a także wpływa na poprawę wyników samego leczenia chirurgicznego otyłości. Stopień redukcji masy ciała określa się zazwyczaj w przedziale od 5% do 10%. Przykładowo w projekcie koordynowanej opieki specjalistycznej w zakresie chirurgii bariatrycznej KOS-BAR stopień redukcji określono na $\geq 8\%$.

Możliwości wykorzystania przedoperacyjnej farmakoterapii w przygotowaniu chorego do operacji bariatrycznej

Uzyskanie istotnej redukcji masy ciała w okresie poprzedzającym operację stanowi dla wielu chorych znaczne wyzwanie i wymaga zaangażowania całego zespołu terapeutycznego. Niejednokrotnie postępowanie dietetyczne oraz wdrożona aktywność fizyczna okazują się niewystarczające i wówczas zasadne może się okazać włączenie do leczenia dostępnych preparatów farmakologicznych. Przedoperacyjna redukcja masy ciała może się okazać konieczna u chorych, w przypadku których stopień zaawansowania otyłości i jej powikłań jest na tyle duży, że uniemożliwia wykonanie operacji ze względu na wysokie ryzyko okołoperacyjne. Wówczas w postępowaniu przygotowującym chorego do zasadniczego leczenia chirurgicznego otyłości olbrzymiej, w celu redukcji masy ciała można wykorzystać leczenie farmakologiczne bądź zabiegowe – przykładowo wszczepienie balonu wewnątrzżołądkowego.

Pomimo wręcz oczywistej korzyści, jaką mogliby odnieść chorzy z włączenia farmakoterapii w okresie poprzedzającym operację, obecnie brakuje badań oceniających to zagadnienie zgodnie z metodologią naukową. Znaleźć

jedynie doniesienia konferencyjne oraz opisy przypadków potwierdzające zasadność takiego postępowania [8,9].

O znacznej częstotliwości wykorzystania tej metody postępowania w przygotowaniu chorych do operacji bariatrycznej świadczy na przykład publikacja, w której przedstawiono zaburzenia w zakresie motoryki przewodu pokarmowego wywołane liraglutylem, stwierdzone u chorych poddanych rutynowym badaniom w okresie poprzedzającym operację bariatryczną [10].

Z powyższej publikacji płynie moim zdaniem praktyczny wniosek dotyczący zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu chorych na otyłość olbrzymią. Mianowicie: I etap w leczeniu chorych na otyłość olbrzymią powinna stanowić wnikliwa diagnostyka w celu wykluczenia ewentualnych wtórnych postaci otyłości, określenia stopnia zaawansowania choroby oraz obecności powikłań otyłości i stopnia ich zaawansowania, a także ewentualnych chorób towarzyszących. Jeżeli już na wstępnym etapie diagnostyki planuje się postępowanie chirurgiczne, trzeba także dokonać oceny stanu zdrowia chorego pod kątem kwalifikacji do operacji. Dopiero potem, dysponując uzyskanymi wynikami badań, można podjąć decyzję o dalszym leczeniu chorego, uwzględniając wszystkie dostępne opcje terapeutyczne. Ma to na celu zminimalizowanie ryzyka związanego z leczeniem i uzyskanie jak najkorzystniejszych wyników pod względem redukcji masy ciała, trwałości tej redukcji i ustępowania powikłań otyłości. Brak wyników badań dotyczących postępowania przedoperacyjnego nie pozwala na jednoznaczne określenie ram czasowych stosowania takiego leczenia – zarówno momentu jego włączenia, jak i odstawienia w okresie poprzedzającym operację.

Należy zadać także pytanie, czy w świetle podstawowej zasady kwalifikacji chorych do leczenia chirurgicznego otyłości, jaką jest niesku-

teczność leczenia zachowawczego tej choroby, kwalifikacja taka może mieć miejsce bez wstępnej próby leczenia z uwzględnieniem farmakoterapii [11]. Prawdopodobnie w przypadku większości chorych na otyłość olbrzymią dotychczasowe niepowodzenia w zakresie zachowawczego leczenia otyłości nie będą ich zachęcać do podjęcia kolejnego wysiłku w tym zakresie – także z uwzględnieniem wsparcia farmakologicznego. Wydaje się jednak zasadne, aby w związku z brakiem powszechnej wiedzy w tym zakresie każdego chorego poinformować o takiej możliwości.

Stosowane metody operacyjne – krótka charakterystyka

Współcześnie operacje bariatryczne są wykonywane techniką laparoskopową. Powyższa technika polega na wykonaniu kilku niewielkich nacięć powłoki brzusznej o długości 5–10 mm. Poprzez wykonane nacięcia wprowadza się do wnętrza jamy brzusznej kamerę i narzędzia, którymi wykonuje się operację. Technika laparoskopowa pozwala na minimalizację urazu okołoperacyjnego. Zmniejszenie urazu okołoperacyjnego przyspiesza powrót chorego do pełnej sprawności i przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania powikłań okołoperacyjnych. W wielu ośrodkach chirurgii bariatrycznej na świecie operacje bariatryczne są wykonywane współcześnie w tzw. trybie ambulatoryjnym, gdzie przyjęcie chorego do szpitala, następnie wykonanie operacji i wypis chorego do domu trwają nie dłużej aniżeli 24 godziny. Dalsza opieka pooperacyjna jest przenoszona do ambulatorium chirurgicznego, a jedynie w razie konieczności chory jest ponownie przyjmowany do szpitala. Taki model ambulatoryjnej opieki nad chorym po operacjach bariatrycznych wpływa na dalsze zmniejszenie częstości występowania powikłań oraz szybszy powrót chorych do codziennej aktywności życiowej.

W naszym kraju uzyskanie powyższego modelu opieki nad chorym jest nadal trudne, ponieważ chorzy są przyzwyczajeni do wielodniowych pobytów w szpitalach w okresie okołoperacyjnym. Niewykluczone, że powyższa sytuacja zmieni się na korzyść wraz z wprowadzeniem modelu koordynowanej opieki specjalistycznej KOS-BAR, gdzie skrócenie okresu hospitalizacji jest jednym z premiovanych elementów procesu terapeutycznego.

Najczęściej wykonywaną operacją bariatryczną w naszym kraju jest **rękawowa resekcja żołądka** (*sleeve gastrectomy* – SG). W 2018 roku operacja ta stanowiła około 75% ogółu wykonywanych operacji bariatrycznych w Polsce. Polega ona na osiowym wycięciu części żołądka od strony krzywizny większej, na odcinku od części przedodźwiernikowej do okolicy kąta Hisa. W ten sposób formuje się żołądek, którego kształt jest przyrównywany właśnie do rękawa lub banana. Podczas operacji usuwa się około 80% objętości żołądka i niewątpliwie takie zmniejszenie objętości powoduje ograniczenie spożycia pokarmu, jednak kluczowy dla redukcji masy ciała wydaje się wpływ powyższej operacji na zmniejszenie stężenia krążącej greliny, co prowadzi do efektu anoreksygennego [12]. Jednym z istotnych mechanizmów prowadzących do redukcji masy ciała po operacji rękawowej resekcji żołądka jest także mechanizm inkretynowy, który omówiono wcześniej.

Kolejną operacją bariatryczną pod względem częstości wykonywania w naszym kraju jest **operacja wyłączenia żołądkowego** (*gastric bypass*). Stanowiła ona w 2018 roku około 20% ogółu wykonanych operacji bariatrycznych. Najczęściej wykonuje się dwie odmiany, tzw. wyłączenie żołądkowe na pętli Roux (Roux-en-Y *Gastric Bypass* – RYGB) oraz wyłączenie pętlowe (*Omega Loop Gastric Bypass* – OLGB/*Mini Gastric Bypass* – MGB). Podczas operacji przecina się górną część żołądka, w wyniku czego formu-

je się podwypustową część żołądka o objętości 30–50 ml w operacji RYGB i 50–150 ml w operacji OLGB/MGB. Na kolejnym etapie operacji ta część żołądka jest zespalana z jelitem cienkim bądź na pętli Roux, tzn. z przecięciem jelita, bądź na pętli omega, tzn. bez jego przecięcia. W wyniku powyższej operacji omija się dalszą część żołądka, dwunastnicę i początkowy odcinek jelita cienkiego. W przeszłości uważano, że kluczową rolę w mechanizmie prowadzącym do redukcji masy ciała po powyższych operacjach odgrywają ograniczone mechanizmy trawienia i wchłaniania pokarmów. Obecnie za jeden z kluczowych mechanizmów uważa się mechanizm inkretynowy, który omówiono w jednym z poprzednich podrozdziałów.

Pozostałe rodzaje operacji bariatrycznych, jak widać z podanych powyżej danych odnośnie do rękawowej resekcji żołądka i wyłączenia żołądkowego, stanowią współcześnie w naszym kraju zaledwie niewielki odsetek ogółu operacji. Wśród nich można wymienić m.in. operacje wszczepienia opaski żołądkowej, wyłączenia żółciowo-trzustkowego czy też wyłączenia dwunastniczo-krętniczego. Wydaje się także wskazane, aby pamiętać, że w minionych latach wielu chorych w naszym kraju było poddanych takim operacjom bariatrycznym, jak: plastyka żołądka, plikacja żołądkowa, a także wszczepienie opaski żołądkowej, które cieszyło się przed kilkoma laty znacznie większą popularnością. Bardziej szczegółowa charakterystyka powyższych operacji znajduje się w specjalistycznych opracowaniach poświęconych operacjom bariatrycznym. Wydaje się także zasadne, aby lekarz sprawujący opiekę nad chorym po operacji bariatrycznej w przypadku wątpliwości co do zakresu i rodzaju wykonanej u chorego operacji bariatrycznej zasięgnął informacji na ten temat bezpośrednio od zespołu, który tę operację wykonał.

Wśród zagadnień dotyczących chirurgii bariatrycznej należy również omówić tak zwane

operacje rewizyjne, tzn. ponowne operacje bariatryczne, które wykonuje się u chorych najczęściej w odległym okresie po pierwotnej operacji bariatrycznej. Są one konieczne w związku z: kontynuacją pierwotnego leczenia w przypadku kwalifikacji chorego do leczenia wieloetapowego, niedostateczną redukcją masy ciała bądź jej ponownym wzrostem, tzn. nawrotem otyłości, niedostatecznym efektem metabolicznym wykonanej operacji bariatrycznej lub ponownym rozwinieniem się powikłań otyłości, a także wystąpieniem niekorzystnych następstw pierwotnej operacji bariatrycznej: niedożywienia energetycznego bądź białkowego, owrzodzeń brzeżnych w linii wykonanych zespożeń chirurgicznych, choroby refluksowej żołądka bądź przełyku, późnego zespołu poposiłkowego czy innych. Chirurgia rewizyjna w bariatrii to jedno z najtrudniejszych wyzwań, jakie stoją przed zespołem prowadzącym leczenie chorego na otyłość olbrzymią i nawet ich krótkie omówienie przekracza ramy niniejszego opracowania. Warto jednak w tym miejscu zwrócić uwagę czytelników na fakt, że ponowne leczenie chirurgiczne chorych poddanych operacjom także z innych wskazań, aniżeli otyłość olbrzymia, jest powszechną praktyką chirurgiczną wynikającą zarówno z przebiegu chorób, jak i samego charakteru postępowania. W związku z tym spotkania w swojej praktyce chorego po >1 operacji bariatrycznej nie należy traktować jak skutku niepowodzenia leczenia. Natomiast na pewno błędem jest niewykonanie operacji rewizyjnej, jeżeli zaistnieją do niej wskazania, przez zespół prowadzący dotychczasowe leczenie chorego i przerzucanie odpowiedzialności za niepowodzenie leczenia na chorego, co często ma niestety miejsce w przypadku chorych ze stwierdzanym nawrotem otyłości.

Uzyskiwane wyniki: wpływ operacji bariatrycznych na remisję cukrzycy typu 2 i zmniejszenie ryzyka zgonu

Oczywisty cel leczenia chirurgicznego otyłości stanowi redukcja masy ciała. Powyższe przeświadczenie prowadzi jednak niejednokrotnie do wypaczenia roli chirurgii bariatrycznej, gdzie „odchudzanie” nabiera większego znaczenia, aniżeli efekty metaboliczne operacji bariatrycznych pod postacią ustępowania zaburzeń lipidowych, poprawy jakości życia i wreszcie ratowanie życia chorych na otyłość olbrzymią. Natomiast właśnie te aspekty chirurgii bariatrycznej powinny odgrywać kluczową rolę w ocenie jej współczesnej roli w leczeniu chorych na otyłość olbrzymią. Zaczniemy od wpływu operacji bariatrycznych na przebieg powikłań otyłości. Dotychczas przeprowadzono liczne badania w tym zakresie. Ich wyniki zgodnie wskazują, że chirurgia bariatryczna prowadzi do ustępowania powikłań otyłości [13]. Różnią się one między sobą szczegółami dotyczącymi metodyki przeprowadzonych badań, liczebnością grup badanych i częstością ustępowania powikłań. W związku z powyższym oraz w celu podania konkretnych wartości liczbowych na potrzeby niniejszego opracowania omówimy jedną z tych publikacji przedstawiającą odległą (tzn. po 12 latach od przeprowadzenia operacji) ocenę wpływu operacji wyłączenia żołądkowego na powikłania otyłości (badanie opublikowane na łamach czasopisma „New England Journal of Medicine” w 2017 roku [14]). W przypadku cukrzycy typu 2 obserwowano blisko 9-krotnie mniejszą częstość jej występowania, tzn. po 12 latach od momentu przeprowadzenia operacji stwierdzono w tej grupie chorych częstość występowania cukrzycy typu 2 wynoszącą 3%, podczas gdy w grupie chorych niepoddanych leczeniu operacyjnemu wyniosła ona 26%. W przypadku nadciśnienia tętniczego częstość jego występowania była 2,5-krotnie mniej-

sza w grupie chorych leczonych chirurgicznie (16% vs 41%). Zaburzenia lipidowe po operacji bariatrycznej występowały 3-krotnie rzadziej w przypadku stężenia LDL cholesterolu (17% vs 50%), blisko 6-krotnie rzadziej w przypadku HDL cholesterolu (3% vs 17%) i 8-krotnie rzadziej w przypadku stężenia triglicerydów (1% vs 8%). Jak z tego wynika, operacja wyłączenia żołądkowego to leczenie o długotrwałej skuteczności nie tylko w redukcji masy ciała – jest także skuteczną metodą leczenia i profilaktyki cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych.

Natomiast ocena wpływu operacji bariatrycznych na ryzyko zgonu w grupie chorych na otyłość olbrzymią była przedmiotem badań mniej licznych niż w przypadku oceny wpływu operacji bariatrycznych na powikłania otyłości. Należy jednak zauważyć, że dotychczas ukazały się wyniki blisko dwudziestu badań dotyczących powyższej zależności [15]. Ich wyniki publikowano w najlepszych czasopismach medycznych na świecie. Sięgnijmy na przykład do wyników badań opublikowanych w 2015 roku na łamach czasopisma JAMA [16]. W tym badaniu w grupie chorych na otyłość olbrzymią po operacji bariatrycznej wykazano spadek śmiertelności o 10% względem chorych, którzy nie byli poddani takiemu leczeniu. Oznacza to >40% spadek ryzyka zgonu w tej grupie chorych w obserwacji odległej uzyskany dzięki leczeniu chirurgicznemu. Warto zauważyć, że okres obserwacji w powyższym badaniu obejmował 10 lat, a częstość zgonów w poszczególnych grupach wyniosła 13,8% dla chorych operowanych i 23,9% dla chorych nieoperowanych. Z praktycznego punktu widzenia oznacza to, że na każdych 100 chorych ze wskazaniem do chirurgicznego leczenia otyłości, którzy nie otrzymali tego leczenia, w perspektywie 10 lat umrze 10 chorych. Warto jednak zauważyć, że powyższe badania nie uwzględniały leczenia farmakologicznego otyło-

ści, co w związku z postępem, jaki w tym zakresie dokonał się w ostatnich latach, wymaga dalszych badań porównujących nie tylko metody leczenia zachowawczego z chirurgicznymi, ale także oceniającymi metody łączone z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego w okresie przygotowania chorego do operacji bariatrycznej i po zabiegu.

Leczenie uzupełniające po operacji bariatrycznej

Obecnie leczenie chirurgiczne otyłości i jej powikłań jest zgodnie z wynikami badań naukowych jedynym skutecznym postępowaniem terapeutycznym w tej grupie chorych. Jednak badania medyczne grupę badaną uśredniają pod względem uzyskiwanych wyników leczenia. W przypadku poszczególnych chorych niejednokrotnie może się okazać, że stopień redukcji ich masy ciała jest niewystarczający bądź uzyskany efekt metaboliczny – niewielki. Ponadto z upływem lat u części chorych obserwuje się nawrót otyłości, a w ślad za nim ponowny rozwój powikłań tej choroby. W ostatnich latach liczba wykonywanych operacji bariatrycznych w skali całego świata wynosiła kilkaset tysięcy rocznie, a w ostatnim roku poprzedzającym pandemię (2019) prawdopodobnie osiągnęła liczbę jednego miliona. Oznacza to, że nawet niewielki odsetek chorych na otyłość z niedostatecznymi efektami operacji bariatrycznych czy też nawrotem choroby stanowi istotne wyzwanie. Dotychczas chorym tym proponowano ponowne wykonanie operacji bariatrycznej, tzw. operacji rewizyjnej. Większość wyników badań naukowych wskazuje, że postępowanie takie nie jest obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań w porównaniu z operacją pierwotną, nie można jednak uznać, że jest ono wolne od powikłań, czasami bardzo poważnych. Dodatkowo wprawdzie u większości chorych uzyskuje się korzystny efekt terapeutyczny, to

jednak nadal u części z nich takiego wyniku nie udaje się uzyskać. W świetle powyższych faktów oraz w związku z postępem w zakresie farmakoterapii otyłości rodzi się pytanie, czy w takiej sytuacji nie warto rozważyć wdrożenia postępowania farmakologicznego z zastosowaniem dostępnych współcześnie leków przeciwotyłościowych. Oczywiście takie postępowanie będzie dopiero możliwe po przeprowadzeniu wnikliwej diagnostyki i uzyskaniu odpowiedzi na pytanie, czy ponowna operacja nie jest jednak zasadna ze względu na obserwowane zmiany anatomiczne w przewodzie pokarmowym. Jeśli jednak po przeprowadzeniu diagnostyki nie uda się stwierdzić, co stanowi przyczynę niedostatecznego efektu terapeutycznego bądź ponownego wzrostu masy ciała, to decyzja o wdrożeniu leku przeciwotyłościowego wydaje się oczywista. W badaniach oceniano zastosowanie liraglutytu w takich przypadkach. W ostatnich latach ukazało się co najmniej kilka publikacji poświęconych temu zagadnieniu [17–21]. Metodyka przeprowadzonych badań była bardzo różna. Liczebność grup badanych wahała się od kilkunastu (16, 17), poprzez kilkudziesięciu (18, 20), do >100 chorych (19). Postępowanie farmakologiczne wdrożono po operacji bariatrycznej u tych chorych, u których stwierdzono niedostateczną redukcję masy ciała na podstawie utrzymującej się wartości wskaźnika BMI >35 kg/m² (17), bądź redukcji <50% nadmiaru masy ciała (16, 17) lub <20% całkowitej masy ciała (18). Leczenie farmakologiczne było także oferowane chorym, u których obserwowano ponowny wzrost masy ciała o 5% (17), 10% (18), 15% (16) względem najniższej osiągniętej masy ciała w okresie pooperacyjnym lub bez jednoznacznie określonych kryteriów (19). Do wskazań zaliczono ponadto brak wpływu operacji bariatrycznej na przebieg cukrzycy typu 2 lub ponowny rozwój tej choroby (17, 20). Leczenie prowadzono w czasie od kilku (16, 18, 20) lub kil-

kunastu miesięcy do od 2 (17) do kilku lat (19). Stosowano różne dawki liraglutytu począwszy od 1,2 mg (16, 17), poprzez 1,8 mg (16, 17, 20), na 3,0 mg (16, 18, 19) kończąc. Badane grupy często były wewnętrznie niejednorodne pod względem zarówno okresu terapii, jak i stosowanych dawek terapeutycznych. Powyższa niehomogenność prowadzonych badań potwierdza, jak trudnym zagadnieniem jest niedostateczny efekt terapeutyczny operacji bariatrycznej lub ponowny wzrost masy ciała po tej operacji. Niemniej jednak wszystkie wymienione badania wykazały korzystny wpływ zastosowanej farmakoterapii na masę ciała badanych chorych i parametry metaboliczne. Obserwowane spadki masy ciała wynosiły od kilku do kilkunastu kilogramów i zazwyczaj były większe w badaniach, w których stosowano większe dawki liraglutytu. Obserwowano także korzystne efekty metaboliczne zastosowanego leczenia.

Na istotną rolę farmakoterapii, jako terapii uzupełniającej w chirurgicznym leczeniu otyłości, wskazują zwłaszcza dwie publikacje.

Pierwsza z nich przedstawia wyniki perspektywnego badania, w którym porównano efekty leczenia chorych ze wzrostem masy ciała po operacji wyłączenia żołądkowego za pomocą ponownej operacji bariatrycznej – dodatkowego wszczęcia pierścienia Fobiego, zabiegu endoskopowego – zmniejszenia podwustowej części żołądka i zespolenia żołądkowo-jelitowego za pomocą urządzenia Apollo's Overstitch System™ oraz leczenia zachowawczego z wykorzystaniem liraglutytu w dawce 3,0 mg/d [22]. Chorych obserwowano przez 24 miesiące. W grupach chorych po leczeniu chirurgicznym i zachowawczym z zastosowaniem liraglutytu w dawce 3,0 mg/d uzyskano porównywalne spadki masy ciała – średnio stwierdzono zmniejszenie BMI odpowiednio o 5,5 kg/m² i 4,8 kg/m². Wyniki te różniły się w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie chorych

po zabiegu endoskopowym, u których BMI zmniejszyło się o około 1,0 kg/m². Należy odnotować, że u około 1/3 chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu wystąpiły powikłania, niekiedy wymagające ponownego leczenia zabiegowego; stwierdzono: przepuklinę wewnętrzną, migrację pierścienia Fobiego do światła przewodu pokarmowego czy też zwężenie przewodu pokarmowego na wysokości podwustowej części żołądka. Na podstawie przeprowadzonego badania autorzy wyciągnęli wniosek, że leczenie farmakologiczne w zastosowaniu liraglutytu powinno mieć charakter postępowania pierwszego rzutu względem operacji rewizyjnej u chorych z obserwowanym nawrotem otyłości po operacji wyłączenia żołądkowego.

Dru ga z publikacji analizuje wykorzystanie liraglutytu jako rutynowego leczenia uzupełniającego postępowanie chirurgiczne [23]. Do badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą włączono grupę 33 chorych po rękawowej resekcji żołądka. W okresie od 6. do 24. tygodnia po operacji chorym podawano dodatkowo liraglutyd (n = 22) w maksymalnej tolerowanej dawce 3,0 mg/d lub placebo (n = 11). W grupie chorych, u których zastosowano liraglutyd, obserwowano większą redukcję nadmiaru masy ciała w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali placebo, odpowiednio 58,7% i 44,5%. Wydaje się istotne, że u wszystkich chorych, u których stosowano liraglutyd, obserwowano ustąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, natomiast w grupie z placebo zaburzenia te ustąpiły za ledwie u połowy badanych.

Chirurgia bariatryczna w dobie pandemii COVID-19

Pandemia COVID-19 w istotny sposób ograniczyła chorym na otyłość olbrzymią dostęp do leczenia chirurgicznego [24]. W początkowej fazie pandemii wynikało to głównie z obaw o możliwość wystąpienia ciężkich powikłań w przypad-

ku zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2 [25]. W kolejnych fazach pandemii było to podyktowane także warunkami organizacyjnymi uniemożliwiającymi wykonywanie operacji bariatrycznych na poszczególnych oddziałach chirurgicznych ze względu na ich przekształcanie w oddziały leczenia chorych na COVID-19 [26]. Jednak wraz z upływem czasu stało się jasne, że:

- pandemia okazała się stanem przewlekłym i nie wiadomo, jak długo może jeszcze potrwać
- wszystkie dowody naukowe wskazują na istotne ryzyko ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 u chorych na otyłość, w tym zwłaszcza otyłość olbrzymią
- ryzyko zgonu w przebiegu choroby COVID-19 może być w tej grupie chorych aż 2,5-krotnie większe aniżeli w grupie chorych o prawidłowej masie ciała [27]
- pandemia niekorzystnie wpływa na przebieg otyłości, zarówno pod względem jej postępu, jak i możliwości leczenia zachowawczego poprzez ograniczenie aktywności fizycznej, narastanie częstości występowania zaburzeń emocjonalnych, zmiany w sposobach odżywiania się i spożyciu poszczególnych substancji [28–30].

Jednocześnie wyniki prowadzonych badań wykazały:

- możliwość bezpiecznego wykonywania operacji bariatrycznych w dobie pandemii [31] oraz
- ochronny wpływ wcześniej przeprowadzonych operacji bariatrycznych na chorych na otyłość olbrzymią pod względem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby COVID-19, który – jak wynika z badań francuskich – przyczynia się do 2-krotnie rzadszej konieczności wentylacji mechanicznej i 4-krotnie mniejszego ryzyka zgonu w grupie chorych na otyłość olbrzymią po operacji bariatrycz-

nej – względem chorych na otyłość olbrzymią nieleczonych chirurgicznie [32].

Wszystkie powyższe okoliczności prowadzą do wniosku, że chirurgiczne leczenie otyłości także w dobie pandemii jest nie tylko możliwe, ale staje się wręcz bardziej pożądane aniżeli przed pandemią.

Oczywiście, zawsze mogą wystąpić okoliczności epidemiologiczne czy też organizacyjne, które doprowadzą do przejściowego wstrzymania w danym ośrodku wykonywania operacji bariatrycznych. Rodzi się wówczas pytanie, jakie działania należy podjąć w tym czasie? Czy można całkowicie pozostawić chorego bez możliwości pomocy lekarskiej, czy jednak współczesna medycyna ma możliwości zaoferowania chorym na otyłość olbrzymią alternatywne wobec chirurgii bariatrycznej postępowanie terapeutyczne?

W tym celu zasadne wydaje się przywołanie wyników badań porównujących leczenie otyłości olbrzymiej metodami chirurgicznymi i farmakologicznymi. Oczywiście nie ma badań przeprowadzonych w dobie pandemii COVID-19 i można wnioskować jedynie na podstawie badań przeprowadzonych przed pandemią.

Większość z nich była ukierunkowana na ocenę efektu metabolicznego w grupie chorych na otyłość powikłaną cukrzycą typu 2. Natomiast w jednym badaniu dokonano porównawczej oceny leczenia chorych ze wskazaniami do operacji bariatrycznej, u których nie stwierdzano cukrzycy typu 2 [33]. Badanie miało charakter prospektywny i zostało przeprowadzone na grupie 75 chorych, których podzielono względem płci i stopnia zaawansowania otyłości na 3 grupy terapeutyczne. W dwóch grupach leczonych zachowawczo zastosowano postępowanie dietetyczne oraz ustrukturyzowany protokół aktywności fizycznej. W jednej z tych grup dodatkowo stosowano liraglutyd w dawce 3,0 mg/d. Trzecia grupa chorych przeszła opera-

cję rękawowej resekcji żołądka. Chorych obserwowano przez 12 miesięcy od początku wdrożenia interwencji. Stopień redukcji masy ciała w poszczególnych grupach wyniósł odpowiednio: grupa leczona zachowawczo bez farmakoterapii – 14,1%, grupa leczona zachowawczo z liraglutydem 3,0 mg/d – 23,6%, grupa po rękawowej resekcji żołądka – 32,1%. Oznacza to, że w grupie chorych, u których zastosowano liraglutyd 3,0 mg/d, uzyskano o 67% większą redukcję masy ciała względem grupy bez zastosowania farmakoterapii, a jednocześnie o 25% mniejszą względem redukcji masy ciała u chorych po rękawowej resekcji żołądka. Oczywiście, dalsze obserwacje są konieczne w celu określenia odległego wyniku powyższego postępowania w rozumieniu chirurgicznego leczenia otyłości, tzn. co najmniej 5 lat od wdrożenia danej interwencji. Jednak wnioski z powyższego badania na czas pandemii COVID-19 powinny być inspiracją do podjęcia adekwatnych działań: rozpoczęcie leczenia zachowawczego z zastosowaniem farmakoterapii w sytuacji, kiedy w danym momencie sytuacja epidemiologiczna uniemożliwia przeprowadzenie planowanej operacji bariatrycznej, co niewątpliwie wpłynie negatywnie na stan zdrowia chorego ze względu na dalszy postęp otyłości.

Bezpieczeństwo zastosowania liraglutytu w grupie chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznej i poddanych operacji bariatrycznej

Dotychczasowe wyniki badań wskazują na porównywalne bezpieczeństwo stosowania liraglutytu w grupie chorych kwalifikowanych do operacji bariatrycznej i poddanych operacji bariatrycznej do tego przedstawionego w charakterystyce produktu leczniczego. W cytowanym już badaniu oceniającym skuteczność leczenia zachowawczego chorych na otyłość olbrzymią z zasto-

sowaniem liraglutytu obserwowano przejściowe nudności i wymioty o nasilonym charakterze u około 8% chorych, podobnie jak zaparcia, które wystąpiły także u około 8% badanych (32).

W grupach chorych po uprzednio przeprowadzonych operacjach bariatrycznych obserwowano nudności i wymioty, od pojedynczych przypadków (17, 18) do znacznie częściej występujących i dotyczących około 1/2 badanych (21). Opisano także pojedyncze przypadki wysypki (18). W przypadku większości chorych powyższe objawy ustępowały samoistnie, bądź wymagały zmniejszenia dawki liraglutytu. W jednym z badań, w którym zakładano wykorzystanie dawki 3,0 mg/d, średnia podaż liraglutytu ze względu na powyższe objawy uboczne wyniosła 2,0 mg/d po okresie 24 miesięcy leczenia (21). Zaledwie w nielicznych przypadkach objawy uboczne były powodem zaprzestania dalszej terapii przez chorych (18). Autorzy niektórych badań donoszą także o zaprzestaniu stosowania liraglutytu przez chorych ze względu na koszty związane z tą terapią (16, 19).

Dalsze kierunki rozwoju terapii łączonych zabiegowo-farmakologicznych w leczeniu otyłości olbrzymiej

W ostatnim czasie duże zainteresowanie badaczy wzbudza zastosowanie liraglutytu w leczeniu ewentualnych powikłań operacji bariatrycznych. Jednym z takich powikłań, typowym w szczególności dla operacji wyłączenia żołądkowego, jest tzw. późny zespół poposiłkowy, tzn. hipoglikemia reaktywna. W przypadku większości chorych odpowiednia modyfikacja zachowań żywieniowych prowadzi do ustąpienia tego niekorzystnego i niebezpiecznego dla chorego, odległego następstwa operacji bariatrycznych. W przypadku części chorych takie postępowanie jednak zawodzi i opisano przypadki, w których zdecydowano się na leczenie chirurgiczne i przywrócenie przedope-

racyjnej anatomii przewodu pokarmowego, co niechybnie doprowadzi do nawrotu otyłości, bądź obwodową resekcję trzustki [34]. Czy więc istnieje możliwość wykorzystania w takich przypadkach liraglutytu w celu uniknięcia konieczności kwalifikacji chorego do ponownej operacji? Na podstawie publikacji przedstawiających wstępne wyniki badań w tym zakresie należy stwierdzić, że nie zostało to do końca rozstrzygnięte i wymaga prowadzenia dalszych badań [35,36].

Podsumowanie

Na naszych oczach, dzięki osiągnięciom współczesnej medycyny zarówno w zakresie chirurgicznego, jak i farmakologicznego leczenia otyłości, powstaje kompleksowe podejście do leczenia tej choroby, w którym nie ma miejsca dla dotychczasowego podejścia i rozważań, które z nich jest lepsze. Wiadomo, że obecnie jedynie postępowanie chirurgiczne daje szansę na skuteczne leczenie najbardziej zaawansowanych postaci tej choroby, tzn. otyłości olbrzymiej. Z drugiej strony, na podstawie przeprowadzonych badań wiadomo, że dzięki kompleksowemu podejściu do leczenia chorych na otyłość olbrzymią z wykorzystaniem farmakoterapii otyłości można uzyskać istotną poprawę wyników leczenia. Dotyczy to chorych, u których samo postępowanie behawioralne nie pozwala na efektywne przygotowanie do operacji bariatrycznej pod względem redukcji masy ciała. Ponadto dotyczy to chorych, u których obserwuje się nawrót otyłości lub niedostateczny efekt terapeutyczny przeprowadzonej operacji. Niewątpliwie ciekawa jest także możliwość wykorzystania addytywnego mechanizmu chirurgii bariatrycznej i liraglutytu w leczeniu chorych na otyłość olbrzymią i jej powikłań, co wykazano w jednym z przedstawionych powyżej badań. Szczególnego znaczenia nabiera także możliwość wykorzystania farmakoterapii otyłości w dobie pandemii COVID-19, wiemy bowiem, jak nega-

tywnie pandemia wpływa na przebieg tej choroby. Z drugiej strony otyłość negatywnie wpływa na przebieg choroby COVID-19, a warunki epidemiologiczne i/lub organizacyjne niejednokrotnie uniemożliwiają w danym momencie poddanie chorych zaplanowanej operacji bariatrycznej.

Piśmiennictwo

1. Budzyński A., Major P., Gluszek S. i wsp.: Polskie rekomendacje w zakresie chirurgii bariatrycznej i metabolicznej. *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2016; 6: 13–26.
2. Szeliga J., Wyleżoł M., Major P. i wsp.: Metabolic and Bariatric Surgery Chapter of the Association of Polish Surgeons: bariatric and metabolic surgery care standards. *Videosurgery Mini Invasive Tech.* 2020; 5: 391–394.
3. Olszanecka-Glinianowicz M., Godycki-Ćwirko M., Lukas W. i wsp.: Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. *Lekarz rodzinny – wydanie specjalne* 3/2017.
4. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A. i wsp.: Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 964–973.
5. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P. i wsp.: STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes- 5-Year Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 641–651.
6. Dixon J.B., Zimmet P., Alberti K.G. i wsp.: Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2011; 28: 628–642.
7. Rubino F., Nathan D.M., Eckel R.H. i wsp.: Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016; 39: 861–877.
8. Stier C.K., Chiappetta S., Weiner R.: GLP-1 Mimetics Combined with Leucine-based Amino Acid Infusion: A Novel Conservative Approach for Presurgical Weight Loss in Extreme Obese Patients. *Diabetes* 2015; 164-OR.
9. Ta D., Dang J.T., Sharma A.M. i wsp.: Use of Liraglutide in a Tertiary Bariatric Clinic: A Case Series. *J. Obes. Chronic Dis.* 2019; 3: 36–39.
10. Modi R., Rye P., Cawsey S. i wsp.: Liraglutide Effects on Upper Gastrointestinal Investigations: Implications Prior to Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2018; 28: 2113–2116.
11. Wyleżoł M., Olszanecka-Glinianowicz M.: Stanowisko Sekcji Chirurgii Bariatrycznej i Metabolicznej Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w sprawie stosowania

farmakoterapii wspomagającej leczenie otyłości w okresie przed- i pooperacyjnym. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery* 2017; 3: 1–7.

12. Bohdjalian A., Langer F.B., Shakeri-Leidenmühler S. i wsp.: Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes. Surg.* 2010; 20: 535–540.

13. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. i wsp.: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–1737.

14. Adams T.D., Davidson L.E., Litwin S.E. i wsp.: Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1143–1155.

15. Kim J., Eisenberg D., Azagury D. i wsp.: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on long-term survival benefit after metabolic and bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016; 12: 453–459.

16. Arterburn D.E., Olsen M.K., Smith V.A. i wsp.: Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 2015; 313: 62–70.

17. Pajacki D., Halpern A., Cercato C. i wsp.: Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2013; 40: 191–195.

18. Gorgojo-Martínez J.J., Feo-Ortega G., Serrano-Moreno C.: Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016; 12: 1856–1863.

19. Rye P., Modi R., Cawsey S., Sharma A.M.: Efficacy of High-Dose Liraglutide as an Adjunct for Weight Loss in Patients with Prior Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2018; 28: 3553–3558.

20. Wharton S., Kuk J.L., Luszczyński M. i wsp.: Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin. Obes.* 2019; 9: e12323.

21. Miras A.D., Pérez-Pevida B., Aldhwayan M. i wsp.: Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 549–559.

22. Horber F.F., Steffen R.: Reversal of Long-Term Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Using Liraglutide or Surgical Revision. A Prospective Study. *Obes. Surg.* 2021; 31: 93–100.

23. Thakur U., Bhansali A., Gupta R. i wsp.: Liraglutide Augments Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study. *Obes. Surg.* 2021; 31: 84–92.

24. Yang W., Wang C., Shikora S. i wsp.: Recommendations for Metabolic and Bariatric Surgery During

the COVID-19 Pandemic from IFSO. *Obes. Surg.* 2020; 30: 2071–2073.

25. Aminian A., Kermansaravi M., Azizi S.: Bariatric Surgical Practice During the Initial Phase of COVID-19 Outbreak. *Obes. Surg.* 2020; 30: 3624–3627.

26. Vilallonga R., Garcia Ruiz de Gordejuela A., Cosío-Gil Y. i wsp.: Transforming a surgical department during the outbreak of new coronavirus pandemic. *Clinical implications.* *Langenbecks Arch. Surg.* 2020; 405: 867–875.

27. Czernichow S., Beeker N., Rives-Lange C. i wsp.: Obesity Doubles Mortality in Patients Hospitalized for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Paris Hospitals, France: A Cohort Study on 5,795 Patients. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 2282–2289.

28. Major P., Stefura T., Wysocki M. i wsp.: Impact of SARS-CoV-2 pandemic on bariatric care in Poland: results of national survey. *BMC Surg.* 2020; 20: 314.

29. Bianciardi E., Imperatori C., Niolu C. i wsp.: Bariatric Surgery Closure During COVID-19 Lockdown in Italy: The Perspective of Waiting List Candidates. *Front Public Health* 2020; 8: 582699.

30. Beisani M., Vilallonga R., Petrola C. i wsp.: Effects of COVID-19 lockdown on a bariatric surgery waiting list cohort and its influence in surgical risk perception. *Langenbecks Arch. Surg.* 2020; 1–8.

31. Singhal R., Tahrani A.A., Ludwig C. i wsp.: Global 30-day outcomes after bariatric surgery during the COVID-19 pandemic (GENEVA): an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(1): 7–9.

32. Iannelli A., Bouam S., Schneck A.S. i wsp.: The Impact of Previous History of Bariatric Surgery on Outcome of COVID-19. A Nationwide Medico-Administrative French Study. *Obes. Surg.* 2020; 1–9.

33. Capristo E., Panunzi S., De Gaetano A. i wsp.: Intensive lifestyle modifications with or without liraglutide 3mg vs sleeve gastrectomy: A three-arm non-randomised, controlled, pilot study. *Diabetes Metab.* 2018; 44: 235–242.

34. Xu Q., Zou X., You L. i wsp.: Surgical Treatment for Postprandial Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Literature Review. *Obes Surg.* 2021; Online ahead of print.

35. Abrahamsson N., Engström B.E., Sundbom M. i wsp.: GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169: 885–889.

36. Øhrstrøm C.C., Worm D., Højager A. i wsp.: Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21: 2142–2151.

Liraglutyd – nowa nadzieja kardiologów

prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz, dr n. med. Marcin Wełnicki

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Otyłość a ryzyko sercowo-naczyniowe

Na wstępie należy jasno powiedzieć, że masa ciała nie jest tylko kwestią estetyki czy trendów mody, a jej akceptacja nie powinna mieć charakteru subiektywnego. Masa ciała to wymierny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, o obiektywnie potwierdzonej istotności statystycznej. Z rozmysłem piszemy „masa ciała”. Wprawdzie cały rozdział dotyczy otyłości, warto jednak przypomnieć, że każda skrajność bywa szkodliwa. Ta zdroworozsądkowa zasada sprawdza się w wielu dziedzinach życia i nie bez powodu filozofowie od wieków poszukują „złotego środka”. W medycynie emanacją tej zasady jest często obserwowana U-kształtna zależność pomiędzy wartością badanego parametru a efektem klinicznym. Oznacza to, że optymalne efekty kliniczne uzyskuje się w obrębie pewnego zakresu wartości badanego parametru – wartości niższe i wyższe od tego przedziału okazują się szkodliwe. W przypadku masy ciała i ryzyka sercowo-naczyniowego również obserwuje się tego typu zależność. Wydaje się, że optymalne z kardiologicznego punktu widzenia są wartości BMI (*body mass index*) w przedziale 20–25 kg/m². Redukcja BMI poniżej wartości 20 kg/m² nie przynosi wymiernych korzyści klinicznych, a może nawet zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie nie ulega wątpliwości, że zarówno nadwaga, jak i otyłość zwiększają ryzyko wystąpienia chorób układu

sercowo-naczyniowego, zgonu z powodu tych chorób oraz śmiertelność ogólną [1].

Nadciśnienie tętnicze

W świadomości lekarza związek pomiędzy otyłością a występowaniem nadciśnienia tętniczego jest czymś oczywistym. Na co dzień ten związek ma najczęściej charakter empiryczny i to tłumaczenie dla wielu pacjentów okazuje się wystarczające. Dla tych dociekliwych, wątpliwych w występowanie tej korelacji, warto przypomnieć kilka mechanizmów prowadzących do przetrwałego podniesienia wartości ciśnienia tętniczego u osób z nadwagą i otyłych.

Otyłość zwiększa przede wszystkim insulinooporność, a także wiąże się z postępującym uszkodzeniem komórek śródbłonna naczyniowego i ograniczeniem możliwości syntezy tlenu azotu. Ponadto u pacjentów z otyłością dochodzi do wzmożonej aktywności układu zapalnego, wyrazem czego jest nie tylko wzrost stężenia CRP, ale także wydłużenie czasu sedymentacji erytrocytów (wydłużenie OB), zwiększenie stężenia TNFα czy IL-6 oraz zwiększenie stężenia PAI-1 (czynnik aktywujący plazminogen [2–4]).

Insulinooporność i nadmierna aktywność zapalna powodują nadmierną stymulację układu współczulnego. U chorych na otyłość obserwuje się ponadto zwiększoną ekspresję receptorów dla angiotensyny, a także wyższe niż u osób bez otyłości stężenia angiotensyny I, II i aldoste-

ronu. Nadmierna aktywacja dwóch kluczowych dla regulacji wartości ciśnienia tętniczego układów: współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron powodują dodatkowo zaburzenia regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej i nadmierną resorpcję zwrotną sodu [2–4]. Błędne koło patofizjologiczne zamyka się, otyłość nie tylko stymuluje wzrost i utrzymywanie się wartości ciśnienia tętniczego na wysokim, patologicznym poziomie, ale także sprzyja dalszemu uszkodzaniu naczyń i narządów.

W praktyce jednak nadciśnienie tętnicze nie jest izolowanym problemem pacjenta z otyłością – sama insulinooporność to prosta ścieżka do rozwoju cukrzycy typu 2. Zanim pacjent spełni kryteria jej rozpoznania, zwykle rozpoznaje się zespół metaboliczny. Poza wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego oraz samą otyłością wśród kryteriów tego zespołu znajdują się zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej.

Dyslipidemia

Otyłość wiąże się oczywiście z częstszym występowaniem zaburzeń lipidowych, o ile jednak w kontekście kardiologicznym podkreśla się kluczową, negatywną rolę wysokiego stężenia LDL, o tyle w przypadku otyłości częściej występuje dyslipidemia aterogenna. Duże stężenie triglicerydów oraz małe stężenie HDL to najczęściej spotykane w tej grupie osób zaburzenia. Nie wolno jednak zapominać, że ponieważ maskują one zaburzenia jakościowe cząsteczek LDL – u pacjentów z zespołem metabolicznych lipoproteiny o niskiej gęstości są małe, w warunkach nadmiernego stresu oksydacyjnego „chętnie” ulegają utlenieniu i tym samym wykazują wysoki potencjał aterogenności [5]. Ciekawe, że wprawdzie dysponujemy dowodami naukowymi wysokiej jakości wskazującymi na możliwość korekty zaburzeń lipidowych poprzez zmniejszenie nadmiernej masy

ciała, to sam efekt hipolipemizujący nie jest już tak spektakularny – w ten sposób uzyskuje się maksymalnie 5% redukcję stężenia triglicerydów, 5–10% redukcję stężenia LDL oraz 5–10% wzrost stężenia HDL [5]. Zgodnie z innymi wyliczeniami na każde 10 kg redukcji masy ciała można uzyskać zmniejszenie stężenia LDL o około 8 mg/dl. Nowsze badania, takie jak metaanaliza Hasana i wsp., wskazują jednak, że korekta poszczególnych frakcji lipidogramu w przeliczeniu na utratę 1 kg masy ciała może być większa. W przypadku triglicerydów może wynosić od -0,4 do -2,47 mg/dl, w przypadku LDL od -0,33 do -1,67 mg/dl, a dla HDL około +0,4 mg/dl [6]. Efekt redukcji masy ciała na poszczególne frakcje lipidogramu zmienia się w zależności od przyjętej strategii leczenia otyłości. Na stężenie triglicerydów największy wpływ mają operacje bariatryczne, na stężenie LDL z kolei redukcja masy ciała wspomagana farmakologicznie.

Wpływ redukcji masy ciała na zmniejszenie ryzyka zgonu jest wciąż tematem wielu badań, które często dostarczają kontrowersyjnych danych, zwłaszcza u pacjentów ze znacznym stopniem zaawansowania chorób sercowo-naczyniowych. Znane jest zjawisko tzw. **paradoksu otyłości** – tym cenniejsze mogą się okazać leki, które u pacjentów już obciążonych jednocześnie redukują masę ciała i poprawiają rokowanie. Zanim jednak przejdziemy do tej części rozdziału, warto jeszcze na chwilę pozostać na etapie ryzyka wystąpienia pewnych schorzeń u pacjentów z otyłością. Nie ulega bowiem wątpliwości, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz zaburzeń rytmu serca.

Choroba niedokrwienna serca

Fakt, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, jest powszechnie znany i udowodniony ponad wszelką wąt-

pliwość. Jeśli otyłość współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej – ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wzrasta w większym stopniu niż wynikające z sumy oddziaływania poszczególnych patologii. Ta potencjalizacja ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w warunkach współistnienia wymienionych czynników stanowi uzasadnienie dla wyodrębnienia pojęcia „zespołu metabolicznego” [7]. Warto zauważyć, że otyłość jest w zasadzie jedyną składową zespołu metabolicznego, której eliminacja stwarza realną możliwość eliminacji pozostałych. Przy założeniu takiej perspektywy, jeśli przyjmiemy, że otyłość jest przyczyną nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i cukrzycy, można uznać, że stanowi ona swego rodzaju *axis mundi* ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej (CAD). Hipotezę tę potwierdzają bardzo ciekawe badania Azab i wsp., w których porównywano czynniki ryzyka wystąpienia CAD w populacji osób z otyłością i prawidłową masą ciała [8]. W przypadku chorych na otyłość do niezależnych i silnych czynników ryzyka należą: płeć męska (*adjusted odds ratio*; AOR = 2,62, 95% CI: 1,37–4,99), postępujący wiek (45.–54. rz.: AOR = 5,00, 95% CI: 2,01–12,48; 55.–64. rz.: AOR = 3,77, 95% CI: 1,39–10,23; ≥65. rz.: AOR = 13,87, 95% CI: 4,62–41,63), cukrzyca (AOR = 2,79, 95% CI: 1,49–5,22) oraz nikotynizm (AOR = 2,25, 95% CI: 1,12–4,50). Te same czynniki okazały się istotne u pacjentów z prawidłową masą ciała, jednak w tej grupie wykazano również istotny statystycznie wzrost ryzyka występowania CAD zależny od obwodu talii – na każdy 1 cm względny wzrost ryzyka wystąpienia CAD wynosił 4% (AOR = 1,04, 95% CI: 1,01–1,07) [8]. Z kolei Cho i wsp. analizując ryzyko występowania istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych u kobiet po menopauzie, u których wykonywano koronarografię w ramach diagnostyki dolegliwości bólowych

w klatce piersiowej, wykazali, że ryzyko to wzrasta istotnie w przypadku otyłości centralnej (obwód talii ≥85 cm, OR 1,61; 95% CI 1,10–2,34; $p = 0,013$), ale nie w przypadku otyłości zdefiniowanej na podstawie BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) [9].

Wciąż pozostają pewne wątpliwości co do efektów redukcji masy ciała w przypadku pacjentów z już rozpoznaną CAD. Wyniki wielu badań wskazywały na istnienie „paradoksu otyłości”, o którym wspominaliśmy już wyżej. Wykazano m.in., że rokowanie pacjentów z CAD i niewielką otyłością może być lepsze niż tych z CAD i prawidłową masą ciała [10]. Z drugiej jednak strony liczba dowodów na szeroko pojęte korzystne efekty metaboliczne zamierzonej redukcji masy ciała, zwłaszcza związanej z modyfikacją diety oraz zwiększeniem aktywności fizycznej, wskazuje na konieczność poszukiwania ukrytych mechanizmów patofizjologicznych paradoksu otyłości.

Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków)

Migotanie przedsionków (AF) to najczęściej występujące zaburzenia rytmu serca [11]. Głównym powikłaniem tej arytmii są epizody zakrzepowo-zatorowe, a przede wszystkim – niedokrwienne udary mózgu. Aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zakładają trójkierunkowe podejście do terapii pacjentów z AF. Podstawą jest prewencja udaru mózgu za pomocą leków przeciwkrzepliwych – ten rodzaj interwencji w największym stopniu wpływa na poprawę rokowania pacjentów z AF [11]. Równoległe autorzy wytycznych zalecają optymalną kontrolę objawów arytmii (w celu poprawy jakości życia pacjentów) oraz leczenie schorzeń współistniejących, stanowiących często pośrednią przyczynę arytmii lub dodatkowo zwiększających ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W kontekście otyłości u pacjentów z AF również pojawia się wspo-

mniany wyżej paradoks. Z jednej strony wraz ze wzrastaniem BMI progresywnie zwiększa się ryzyko wystąpienia AF [12]. Współistnienie otyłości u pacjentów z AF dodatkowo zwiększa również ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a w przypadku osób z napadową postacią arytmii – również ryzyko jej nawrotu. Wytyczne zalecają więc redukcję masy ciała u pacjentów z AF, a korzyści takiego postępowania, pomimo paradoksu otyłości, wydają się dowiedzione.

Już po publikacji najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w AF opublikowano kilka wartościowych prac dotyczących wzajemnych relacji pomiędzy AF a otyłością. Autorzy badania HUNT obserwowali blisko 48 000 pacjentów w latach 2005–2016 (mediana obserwacji 8,1 roku) i wykazali, że otyłość *per se*, niezależnie od braku hipertriglicydemii lub jej współistnienia, a także występowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, zwiększa istotnie ryzyko wystąpienia AF [13]. W porównaniu z osobami z BMI <25 kg/m² otyłość bez zaburzeń (tzw. zdrowi otyli) oraz z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi (tzw. niezdrowi otyli) wiązała się z jednakowym wzrostem względnego ryzyko wystąpienia AF o 60% (kolejno HR 1,6, 95% CI: 1,2–2,1 oraz HR 1,6, 95% CI: 1,3–1,9). McCauley i wsp. na modelu zwierzęcym dowodzą z kolei, że otyłość prowadzi do remodelingu elektrycznego serca, modyfikuje ekspresję kanałów sodowych, potasowych i wapniowych. Na zaburzenia w propagacji potencjału czynnościowego kardiomiocytów wpływa również włóknienie przedsionków [14]. Wielu autorów zwraca ponadto uwagę na istotną rolę stymulacji procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego jako jeden z głównych proarytmicznych efektów otyłości [15].

Podsumowując, z całą pewnością można obecnie powiedzieć, iż otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Współistniejąc z innymi klasycznymi

czynnikami ryzyka, powoduje, że wystąpienie tych chorób jest niemal pewne. Jednocześnie jednak, w przypadku już rozpoznanych chorób niedokrwiennej serca, AF czy niewydolności serca od lat obserwujemy paradoksalne zjawisko, w którym pacjent z otyłością może mieć lepsze rokowanie niż pacjent z prawidłową masą ciała. Mechanizmy patofizjologicznie rządzące tym paradoksem wciąż pozostają hipotetyczne. Liczne badania dostarczają jednak sprzecznych wyników, wskazując na korzystne efekty zamierzonej redukcji masy ciała połączonej ze zwiększoną aktywnością fizyczną. Wielokrotnie dowiedziono również, że normalizacja masy ciała niesie ze sobą korzystne efekty metaboliczne. Nie można więc wykluczyć, że paradoks otyłości jest swego rodzaju artefaktem wywoływanym istnieniem wciąż niepoznanych interakcji różnych czynników. Dlatego właśnie opracowanie leku, który jednocześnie redukuje masę ciała u pacjentów obciążonych kardiologicznie i korzystnie wpływa na rokowanie tych chorych w kontekście incydentów sercowo-naczyniowych, należy uznać za wydarzenie przełomowe.

Mechanizmy kardioprotekcyjnego działania liraglutytu

Badania podstawowe

Wyniki badań klinicznych z udziałem analogów GLP-1 przeprowadzone w ostatnich latach dowodzą, że są to leki redukujące ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. Pozostaje jednak pytanie – w jakim mechanizmie? Uczciwie należy przyznać, że chociaż sporo już wiemy, to na pytanie to wciąż szukamy precyzyjniejszej odpowiedzi. Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, iż endogenne inkretyny, jak również analogi GLP-1, poza poprawą insulinowrażliwości organizmu wykazują działanie:

- przeciwwzapalne
- antyagregacyjne

- wazodylatacyjne
- antyproliferacyjne.

Można więc zamknąć ten podrozdział stwierdzeniem, że analogi GPL-1 wykazują działanie plejotropowe i w tym mechanizmie wykazują szeroko pojęte działanie kardioprotekcyjne [16]. To w pewnym sensie prawda, jednak w odczuciu autorów zbyt zbliżona do stwierdzenia, iż kardioprotekcyjny efekt analogów GPL-1 ma charakter idiopatyczny. Tymczasem wiele aspektów działania omawianej grupy leków wciąż nie jest do końca wyjaśniona. Nie ulega wątpliwości, że redukcja insulinooporności organizmu wiąże się z korzystnymi efektami metabolicznymi. Wykazano na przykład, że stosowanie liraglutytu zwiększa stężenie adiponektyny o dużej masie cząsteczkowej, co może być jednym z podstawowych mechanizmów poprawy insulino-wrażliwości [17]. Na modelu zwierzęcym dowiedziono również, że stosowanie liraglutytu zwiększa wychwyt glukozy przez kardiomiocyty. Badania wskazują ponadto na poprawę funkcji rozkurczowej serca, co może być pośrednim mechanizmem tłumaczącym efekt kardioprotekcyjny leku [18]. Doświadczenia na modelach zwierzęcych wskazują także na przeciwzapalne działanie liraglutytu. Stwierdzono, że lek ten hamuje aktywność prozapalną poprzez stymulację szpiku do produkcji makrofagów o aktywności przeciwzapalnej [19]. W innych badaniach natomiast zaobserwowano przeciwzapalne działanie analogów GPL-1 na poziomie przewodu pokarmowego (hamowanie aktywności limfocytów śródnamionkowych) [20–22]. Warto zaznaczyć, iż przyczyną, dla której mechanizmy kardioprotekcyjnego działania analogów GPL-1 wciąż są przedmiotem dyskusji, jest brak pełnej wiedzy na temat lokalizacji receptorów dla tych inkretyn. Na poziomie serca GPL-1R są zlokalizowane głównie w mięśniówce przedsionków. W modelach eksperymentalnych stymulacja tych receptorów przed sztucznie wyindukowanym

niedokrwieniem redukuje jednak obszar zawału serca i wiąże się z większą szansą na zachowanie czynności skurczowej lewej komory serca [20–22]. Zhang i wsp. wykazali z kolei, na modelu zwierzęcym, iż liraglutyd hamuje stres oksydacyjny stymulowany hiperglikemią, przez co zapobiega apoptozie kardiomiocytów. Badacze zaobserwowali związany z zastosowaniem liraglutytu wzrost aktywności dysmutazy nadtlenkowej oraz ekspresji białka Bcl-2 wykazujące działanie antyapoptotyczne [20].

Na poziomie naczyń krwionośnych z kolei stosowanie analogów GPL-1 powoduje wazodylatację, stabilizuje blaszki miażdżycowe, poprawia przepływ krwi i hamuje proliferację komórek mięśniówki gładkiej, a także potencjalnie poprawia funkcję komórek śródbłonka [21–22]. Dystrybucja GPL-1R w naczyniach krwionośnych wciąż nie jest do końca poznana. Wydaje się, że główna wątpliwość dotycząca kardioprotekcyjnych mechanizmów działania liraglutytu i potencjalnie innych analogów GPL-1 dotyczy przede wszystkim rozróżniania pomiędzy efektem bezpośrednim (wynikającym ze stymulacji GPL-1R) i pośrednim, złożonym i wciąż niejasnym [21–22]. Sugeruje się, iż osi pośredniego efektu może być szeroko pojęte korzystne działanie metaboliczne – korekta zaburzeń lipidowych, redukcja masy ciała i poprawa insulino-wrażliwości organizmu. Nie ma jednak pewności, czy w przypadku analogów GPL-1 można mówić o efekcie klasy. Wydaje się na przykład, że albiglutyd w mniejszym stopniu niż liraglutyd i semaglutyd redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe [23]. Z kolei Buse i wsp., analizując wyniki badania LEADER, wykazali, że za redukcję MACE u chorych na cukrzycę typu 2 mogły odpowiadać głównie redukcja HbA1c oraz korzystny wpływ liraglutytu na funkcję nerek (stosunek stężenia albumin do kreatyniny w moczu – ACR). Inne czynniki, w tym redukcja masy ciała, miały mniejszy wpływ na kardio-

protektoryjne działanie leku. Pozostaje natomiast niejasne, czy HbA1c i ACR wskazują na główny mechanizm kardioprotekcji, czy też są tylko markerem poprawy rokowania [24].

Badania kliniczne

Niezależnie do pewnych niejasności dotyczących mechanizmów kardioprotekcyjnego działania analogów GLP-1, korzystny wpływ liraglutytu na rokowanie sercowo-naczyniowe chorych na cukrzycę typu 2 nie ulega obecnie wątpliwości.

Niekwestionowanym liderem wśród badań klinicznych dotyczących wpływu analogów GLP-1 na ryzyko sercowo-naczyniowe jest oczywiście badanie LEADER. Włączono do niego >9000 pacjentów z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$ (średnia wartość HbA1c 8,7%; średni czas trwania cukrzycy przed włączeniem do badania – 12,8 roku; średnie BMI 32,5 kg/m²; średni wiek badanych – 64 lata). U >80% badanych stwierdzano wcześniej choroby układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie liraglutytu wiązało się z redukcją ryzyka zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również zmniejszeniem umieralności ogólnej [25,26]. Daun i wsp. w przeprowadzonej niedawno metaanalizie 8 badań dotyczących 16 500 chorych na cukrzycę typu 2 wykazali, że stosowanie liraglutytu w porównaniu z placebo pozwala na:

- redukcję ryzyka wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) o 11% (RR = 0,89, 95% CI: 0,82–0,96, p = 0,002)
- redukcję ryzyka zawału serca o 15% (RR = 0,85, 95% CI: 0,74–0,99, p = 0,036)
- redukcję ryzyka zgonu o 16% (*all-cause death*, RR = 0,84, 95% CI: 0,74–0,96, p = 0,009) oraz
- redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23% (RR = 0,77, 95% CI: 0,65–0,91, p = 0,002). [27]

W innej metaanalizie Zhao i wsp. analizując wyniki 18 badań z udziałem >13 000 pacjentów, potwierdzili, iż stosowanie liraglutytu korzystnie wpływa na wartości ciśnienia tętniczego [28].

Obecnie liraglutyd jest lekiem hipoglikemizującym o bardzo dobrze udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym i o dowiedzionym korzystnym wpływie na rokowanie sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę. Ponadto jest to lek od lat zarejestrowany do leczenia otyłości u pacjentów bez cukrzycy. Korzystny wpływ metaboliczny liraglutytu bez ryzyka hipoglikemii oraz jego korzystny wpływ na profil lipidowy, efekt przeciwzapalny oraz potencjalnie również działanie protekcyjne w stosunku do komórek śródbłonna czynią z liraglutytu „lek na otyłość” o olbrzymim potencjale. Stosując ten lek, redukcję masy ciała uzyskuje się przede wszystkim poprzez redukcję objętości tkanki tłuszczowej, przy czym utrata tkanki tłuszczowej trzewnej jest proporcjonalnie większa. Liraglutyd zmniejsza uczucie łaknienia, zwiększa poczucie sytości po małych posiłkach, zmniejsza więc również dobową podaż kalorii. W badaniach klinicznych średnia redukcja masy ciała w ciągu 12 miesięcy wynosi 8,4 kg, poprawie ulegają również parametry kardio-metaboliczne [29, 30].

Bezpieczeństwo terapii

W dotychczas przeprowadzonych badaniach analogi GLP-1, w tym liraglutyd, były dobrze tolerowane i bezpieczne. W badaniach przedklinicznych pojawiły się jednak pewne niepokojące sygnały dotyczące ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, jak również potencjalnego wzrostu ryzyka wystąpienia raka trzustki. Dotychczas jednak te obserwacje nie znalazły potwierdzenia u ludzi [21, 22]. W toku badania LEADER stosowanie liraglutytu wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia kamicy pęcherzyka żółciowego, najczęściej stwierdzane działania niepożądane dotyczyły jednak ob-

jawów dyspeptycznych lub miejscowej reakcji w miejscu iniekcji. Zaobserwowano co prawna większą liczbę rozpoznanych nowotworów w grupie leczonej liraglutylem, w porównaniu z placebo, różnica ta nie była jednak statystycznie istotna [25,26]. Obecnie przeważa opinia, że korzyści związane z sercowo-naczyniowym profilem działania liraglutytu oraz skuteczność tego leku w terapii cukrzycy przeważają nad potencjalnym ryzykiem [22].

Warto wreszcie wspomnieć o ocenie bezpieczeństwa stosowania liraglutytu w leczeniu otyłości. Danych odnośnie do tego zagadnienia dostarcza analiza *post hoc* badania SCALE (Satietty and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes). Jest to metaanaliza 5 badań – 2 retrospektywnych i 3 prospektywnych – oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe u pacjentów stosujących liraglutyd, w porównaniu z placebo lub orlistatem. W analizie uwzględniono ostatecznie blisko 6000 pacjentów; tylko 1 z analizowanych badań (niespełna 1000 pacjentów) dotyczyło chorych na cukrzycę. Średni wiek badanych wynosił <50 lat, blisko 30% populacji stanowili mężczyźni, średnie BMI wynosiło 38 kg/m², u <10% badanych stwierdzono choroby układu sercowo-naczyniowego. Ta grupa wyraźnie różniła się od populacji badania LEADER. W cytowanej analizie wykazano, że stosowanie liraglutytu w dawce 3,0 mg na dobę w ramach leczenia otyłości nie zwiększa ryzyka występowania powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego (HR 0,42; 95% CI 0,17–1,08) [31].

Perspektywy i podsumowanie

Poszukiwanie mechanizmów działania leków, które okazały się znacznie skuteczniejsze niż pierwotnie oczekiwano, prowadzi czasem do niespodziewanych odkryć. Być może badania nad analogami GLP-1 również pozwolą poszerzyć wiedzę na temat ludzkiej fizjologii

i patofizjologii. Sam fakt, że odkrycie diabetologów okazało się sukcesem kardiologów, jest zastanawiający. Skuteczność analogów GLP-1 w leczeniu otyłości również może za kilka lat okazać się prawdziwie przełomowym odkryciem. Warto także zwrócić uwagę na najnowsze badania dotyczące mechanizmów działania omawianych cząsteczek. Siraj i wsp. dowiedli niedawno, że kardioprotekcyjny efekt działania GLP-1 i analogów wiąże się ze zwiększeniem stężenia cAMP. Badacze wykazali, że w naczyniach wieńcowych dochodzi do pinocytozy cząsteczek GLP-1 do komórek śródbłonna, a następnie – za pośrednictwem mitochondrialnej trójfunkcyjnej białka α (*trifunctional protein- α* – MTP α) – GLP-1 promuje glikolizę zamiast utleniania kwasów tłuszczowych jako źródło energii dla kardiomiocytów. Niezwykle ciekawa jest również obserwacja, że zablokowanie neprylizyny za pomocą sakubitrylu hamuje zdolność GLP-1 do zwiększania stężenia cAMP w naczyniach wieńcowych [32]. Być może właśnie ten mitochondrialny mechanizm działania liraglutytu tłumaczy obserwowaną w badaniu GLOBE lepszą funkcję skurczową lewej komory serca u pacjentów po operacjach kardiokirurgicznych, u których przed zabiegiem podano analog GLP-1 [33]? Być może również właśnie ten mechanizm tłumaczy obserwacje Chen i wsp. z 2016 roku, w których wykazano, iż stosowanie liraglutytu przed przezskórną interwencją wieńcową (PCI) w zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) zmniejsza ryzyko wystąpienia zjawiska *no-reflow* po angioplastyce [34].

Obecnie z kardiologicznego punktu widzenia liraglutyd jest bardzo atrakcyjnym lekiem hipoglikemizującym. Nie stwarzając ryzyka hipoglikemii, pozwala na poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz na redukcję masy ciała. Wykazuje również szereg efektów pleiotropowych, wśród których efekt przeciwwzapalny, hipotensyjny oraz poten-

cialnie również antyagregacyjny dopełnia unikatowy wpływ na metabolizm kardiomiocytów. Dodatkowo jest to lek, który wpisuje się w holistyczną filozofię medycyny – jedna substancja wpływa na wszystkie kluczowe elementy patofizjologiczne cukrzycy, poprawiając jednocześnie rokowanie sercowo-naczyniowe. Możliwość wykorzystania tego potencjału kardio-metabolicznego w ramach skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii otyłości u pacjentów bez cukrzycy, bez rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego, wydaje się szczególnie atrakcyjna.

Piśmiennictwo

- Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74(9): 821–936.
- Cohen J.B.: Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19(10): 98.
- García Casilimas G.A., Martín D.A., Martínez M.A. i wsp.: Pathophysiology of hypertension secondary to obesity. *Arch. Cardiol. Mex.* 2017; 87(4): 336–344.
- Susic D., Varagic J.: Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med. Clin. North Am.* 2017; 101(1): 139–157.
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2019; 41(1): 111–188.
- Hasan B., Nayfeh T., Alzuabi M. i wsp.: Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(12): dgaa673.
- Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2020.
- Azab M., Al-Shudifat A.E., Johannessen A. i wsp.: Are Risk Factors for Coronary Artery Disease Different in Persons With and Without Obesity? *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2018; 16(8): 440–445.
- Cho J.H., Kim H.L., Kim M.A. i wsp.: Association between obesity type and obstructive coronary artery disease in stable symptomatic postmenopausal women: data from the KoRean wOmen'S chest pain rEgistry (KoROSE). *Menopause* 2019; 26(11): 1272–1276.
- Jahangir E., De Schutter A., Lavie C.J.: The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl. Res.* 2014; 164(4): 336–344.
- Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 2/2020.
- Lavie C.J., Pandey A., Lau D.H. i wsp.: Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(16): 2022–2035.
- Feng T., Vegard M., Strand L.B. i wsp.: Metabolically Healthy Obesity and Risk for Atrial Fibrillation: The HUNT Study. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(2): 332–338.
- McCauley M.D., Hong L., Sridhar A. i wsp.: Ion Channel and Structural Remodeling in Obesity-Mediated Atrial Fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020; 13(8): e008296.
- Karam B.S., Chavez-Moreno A., Koh W. i wsp.: Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16(1): 120.
- Heffron S.P., Parham J.S., Pendse J., Alemán J.O.: Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk. *Circ. Res.* 2020; 126(11): 1646–1665.
- Min D., Lihong L., Liyun Z.: Changes in insulin resistance are related to liraglutide-induced HMW-Adiponectin increase in obese type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10(7): 10257–10266.
- Almutairi M., Gopal K., Greenwell A.A. i wsp.: The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Increases Myocardial Glucose Oxidation Rates via Indirect Mechanisms and Mitigates Experimental Diabetic Cardiomyopathy. *Can. J. Cardiol.* 2021; 37(1): 140–150.
- Bruen R., Curley S., Kajani S. i wsp.: Liraglutide Attenuates Preestablished Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice via Regulation of Immune Cell Phenotypes and Proinflammatory Mediators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019; 370(3): 447–458.
- Zhang L., Li C., Zhu Q. i wsp.: Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analog, inhibits high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17(5): 3734–3740.
- Drucker D.J.: The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell. Metab.* 2016; 24(1): 15–30.
- Drucker D.J.: The Ascending GLP-1 Road From Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications. *Diabetes* 2018; 67: 1710–1719.
- Zweck E., Roden M.: GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: drug-specific or class effects? www.thelancet.com/diabetes-endocrinology
- Buse J.B., Bain S.C., Mann J.F.E. i wsp.: LEADER Trial Investigators. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1546–1552.

25. Marso S.P., Poulter N.R., Nissen S.E. i wsp.: Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am. Heart J.* 2013; 166: 823–30.e5.

26. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. i wsp., LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–322.

27. Duan C.M., Wan T.F., Wang Y., Yang Q.W.: Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(46): e17860.

28. Zhao X., Huang K., Zheng M., Duan J.: Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2019; 19(1): 4.

29. Bogdański P., Filipiak K.J., Kowalska I. i wsp.: Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2020; 11(2): 47–54.

30. Horowitz M., Flint A., Jones K.L. i wsp.: Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 97(2): 258–266.

31. Davies M.J., Aronne L.J., Caterson I.D. i wsp.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20: 734–739.

32. Siraj M.A., Mundil D., Beca S. i wsp.: Cardioprotective GLP-1 metabolite prevents ischemic cardiac injury by inhibiting mitochondrial trifunctional protein- α . *J. Clin. Invest.* 2020; 130(3): 1392–1404.

33. Hulst A.H., Visscher M.J., Cherpanath T.G. i wsp.: Effects of Liraglutide on Myocardial Function After Cardiac Surgery: A Secondary Analysis of the Randomised Controlled GLOBE Trial. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 673.

34. Chen W.R., Tian F., Chen Y.D. i wsp.: Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2016; 208: 109–114.

Korzyści ze stosowania liraglutynu u chorych na cukrzycę

prof. dr hab. n. med. Beata Matyjaszek-Matuszek

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Patomechanizm uszkodzenia komórek wewnątrzwydzielniczych trzustki u pacjenta chorującego na otyłość i cukrzycę typu 2

Cukrzyca typu 2 jest powszechnym i wciąż narastającym problemem zdrowotnym na świecie. Ze względu na dramatyczny wzrost liczby zachorowań obserwowany w ostatnich dekadach Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała, że cukrzyca jest pierwszą niezakaźną chorobą epidemiczną [1]. Ponieważ 90–95% wszystkich przypadków stanowi cukrzyca typu 2, wskaźniki jej chorobowości czy zapadalności mogą się odnosić do całej populacji chorych na cukrzycę. Zwiększenie zapadalności na cukrzycę typu 2 wiąże się z kolejną światową epidemią, czyli otyłością, gdyż większość chorych na cukrzycę typu 2 to osoby z nadwagą lub chore na otyłość [2]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 rośnie proporcjonalnie wraz ze wzrostem BMI (*body mass index*). Według Colditz i wsp. u osób chorujących na otyłość ryzyko rozwoju cukrzycy jest 30–90 razy większe niż u osób z prawidłową masą ciała. Co więcej, nawet niewielki wzrost BMI z 31 na 33 kg/m² (+2 kg/m²) indukuje następny wzrost ryzyka 13,7 razy [3].

W patogenezie cukrzycy typu 2 uczestniczą 2 główne, uwarunkowane genetycznie patomechanizmy: insulinooporność (IR) oraz postępująca w czasie niewydolność komórek β wysp trzustkowych. IR, dotycząca głównie mięśni szkieleto-

wych, wątroby i tkanki tłuszczowej, stopniowo narasta, aż osiągnie swój szczyt i utrzymuje się na tym samym, maksymalnym poziomie. Wywołuje ona określone konsekwencje metaboliczne, upośledza wychwyt glukozy w mięśniach szkieletowych, co skutkuje hiperglikemią poposiłkową. W wątrobie IR przejawia się zaburzeniem supresji wątrobowej produkcji glukozy na drodze glukoneogenezy i hiperglikemią na czczo, natomiast w tkance tłuszczowej powoduje przyspieszoną lipolizę, a lipotoksyczność ją nasila. W celu zabezpieczenia normoglikemii komórki β trzustki początkowo skutecznie kompensują IR przez zwiększoną produkcję insuliny. Jednak pomimo nasilającej się hiperinsulinemii już na tym etapie pojawiają się pierwsze wykładniki niewydolności komórek β , przejawiające się nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT). U pacjentów z IGT wykazano utratę pulsacyjnego charakteru stymulowanej glukozą sekrecji insuliny, z upośledzeniem jej I fazy. W jawnej klinicznie cukrzycy typu 2 obserwuje się dalsze nasilenie defektu wydzielania insuliny, przejawiające się zarówno brakiem I, jak i upośledzeniem jej II, przedłużonej fazy. Dlatego w naturalnej historii rozwoju cukrzycy pierwszym zaburzeniem w zakresie gospodarki węglowodanowej jest zwykle IGT, do której na kolejnym etapie dołącza się hiperglikemia na czczo. Opisywanym zaburzeniom kinetyki wydzielania insuliny towarzyszą jednocześnie zmiany jakościowe i ilościowe tego hormonu.

Z czasem dochodzi do stopniowej niewydolności komórek β wysp trzustkowych i hipoinsulinemii, a stany przedcukrzycowe przekształcają się do fazy cukrzycy typu 2. Już w stanie przedcukrzycowym, przy maksymalnej IR, komórki β tracą >80% swojej masy i funkcji. Dodatkową rolę w rozwoju cukrzycy typu 2 odgrywa również dysregulacja produkcji hormonów inkretynowych. W szczegółowej analizie defektu inkretynowego u chorych na cukrzycę typu 2 udowodniono, że wydzielanie glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP) pozostaje w granicach fizjologicznych, podczas gdy sekrecja glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) jest istotnie zmniejszona. Jednocześnie zachowany jest insulinotropowy efekt GLP-1, natomiast efekt GIP ulega znacznemu upośledzeniu.

W patogenezie cukrzycy istotne znaczenia ma również dysfunkcja komórek α trzustki, co powoduje hiperglukagonemię, która nasila hiperglikemię, jak również zwiększona reabsorpcja glukozy w nerkach. Istnieją dowody na mózgową etiologię IR, która istotnie zaburza regulację przyjmowania pokarmu. Całość zaburzeń metabolicznych prowadzących do rozwoju cukrzycy typu 2, opisywana przez de Fronzo jako „złowieszczy oktet”, powinna być uwzględniana w efektywnym, wieloskładnikowym leczeniu, które pozwoli skutecznie zapobiegać rozwojowi niewydolności komórek β trzustki [4].

Jeszcze szerzej przedstawiają problem czynników patogenetycznych autorzy nowej klasyfikacji cukrzycy (2016 r.), którzy zakładają współoddziaływanie na genetycznie predysponowaną komórkę β licznych czynników sprawczych, jak IR, czynniki środowiskowe, immunologiczne czy zapalne, które indukują hiperglikemię o różnych fenotypach [5]. Czynniki te uszkadzają komórkę β na drodze różnych mechanizmów. Obecnie proponuje się aż 11 metabolicznych szlaków, co rozszerza model hiperglikemii wg de Fronzo. Autorzy konkludują, że w wyborze

terapii hipoglikemizującej należy uwzględniać czynniki etiopatogenetyczne hiperglikemii [5–7].

Efekt pleiotropowy GLP-1 ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na komórki β i α trzustki

Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* ujawniły pleiotropowe efekty działania analogów GLP-1 – poza ich działaniem inkretynowym w zakresie poprawy funkcji endokrynnej wysp trzustkowych. Działania te potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, które wskazywały na poprawę funkcji układu sercowo-naczyniowego wraz z redukcją incydentów sercowych (zawał serca, niewydolność serca) czy naczyniowych, jak udar mózgu i zgonu sercowo-naczyniowego [8,9]. Ponadto stwierdzono przywrócenie funkcji płuc wraz z redukcją śmiertelności z powodu obturacyjnej choroby płuc, a także poprawę nawet w chorobach psychicznych czy neurodegeneracyjnych. Na poziomie komórki analogi GLP-1 łagodzą napięcie retikulum endoplazmatycznego, regulują autofagocytozę, modyfikują ekspresję genów, wspomagają przeprogramowanie metaboliczne, stymulują działania przeciwzapalne oraz wpływają neuroprotektoryjne na połączenia nerwowe [10].

Ogólne działanie GLP-1 i analogów GLP-1

GLP-1 reguluje stężenie glukozy we krwi i wpływa na kontrolę masy ciała poprzez kilka różnych mechanizmów: zwiększa indukowane przez glukozę wydzielanie insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu zależne od glukozy, hamuje opróżnianie żołądka, zmniejsza apetyt i sprzyja odczuwaniu sytości [11,12]. Zmniejszające glikemię mechanizmy działania analogów GLP-1 są dobrze scharakteryzowane. Początkowo uważano, że głównym działaniem GLP-1 jest stymulowanie wydzielania insuliny zależnego od glukozy, zwiększanie biosyntezy insuliny, poprawa funkcji komórek β i zmniejszenie wydzielania

glukagonu. Jednak fizjologicznie głównym efektem GLP-1 jest najprawdopodobniej zmniejszenie opróżniania żołądka, przy czym wpływ na insulinę i glukagon ma mniejsze znaczenie dla funkcjonowania organizmu [8,9,13].

Wpływ liraglutytu na działanie komórek β wysp trzustkowych

W obrębie wysp trzustkowych receptory GLP-1 są zlokalizowane przede wszystkim na komórkach β wytwarzających insulinę, a liraglutyd stymuluje ich funkcję. Skutek działania liraglutytu stanowi zależne od glukozy uwalnianie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych w odpowiedzi na spożyty posiłek, a także zwiększenie biosyntezy insuliny, glukokinazy i transporterów glukozy [12,13]. Wpływ na biosyntezę insuliny przekłada się na działanie kliniczne, mierzone na podstawie zmniejszenia stosunku proinsulina–insulina [13].

W wyniku działania liraglutytu dochodzi do uwolnienia większej, ale też bardziej adekwatnej do posiłku ilości insuliny, która zapobiega hiperglikemii poposiłkowej. Gdy stężenie glukozy we krwi spada do wartości prawidłowych, odpowiedź trzustki na wytwarzanie insuliny jest zmniejszona. Dzięki temu analogi GLP-1 skutecznie obniżają glikemię, minimalizując jednocześnie ryzyko hipoglikemii [14].

Wpływ liraglutytu na działanie komórek α wysp trzustkowych

Analogi GLP-1 hamują wydzielanie glukagonu przez komórki α wysp trzustkowych w odpowiedzi na posiłek, co hamuje wątrobową produkcję glukozy w okresie poposiłkowym i stanowi kolejny mechanizm zapobiegający hiperglikemii [13,14]. Nie jest jasne, czy receptor GLP-1 podlega ekspresji w komórkach α i na tej bezpośredniej drodze zmniejsza wydzielanie glukagonu, podkreśla się bowiem także efekt pośredni poprzez stymulację uwalniania somatostatyny

z komórek delta wysp trzustkowych [15]. Zgodnie z inną hipotezą bezpośrednia komunikacja między komórkami β a komórkami α może odpowiadać za zmniejszenie wydzielania glukagonu pod wpływem analogów GLP-1. Jest to o tyle prawdopodobne, że komórki β mogą mieć cytoplazmatyczne wypustki obejmujące komórki α [13].

Wpływ liraglutytu na morfologię trzustki i transróżnicowanie trzustkowych komórek α do komórek β

W eksperymentalnie wywołanej cukrzycy w modelu mysim zmiany w morfologii trzustki zostały odwrócone częściowo lub całkowicie przez liraglutyd. Jak bowiem stwierdzono, liraglutyd korzystnie wpływał zarówno na wzrost, jak i przeżycie komórek α i β , a także przynosił korzyści w zakresie transróżnicowania komórek β . Proces transróżnicowania komórek β do komórek α stanowi częstą konsekwencję niszczenia komórek β , także w przebiegu insulinooporności, a leki inkretynowe (jak liraglutyd) skutecznie ograniczają to zjawisko [16,17].

Wpływ liraglutytu na masę i proliferację komórek β trzustkowych

Stwierdzono, że liraglutyd zwiększa masę komórek β trzustki u gryzoni z cukrzycą alloxanową nawet 2-krotnie, w porównaniu z grupą placebo. Podanie alloxanu w bardzo krótkim czasie spowodowało poważną utratę komórek β trzustki, a struktura wysp trzustkowych ulegała stopniowemu zniszczeniu do 10% normy w 30. dniu badania. Leczenie liraglutylem zapobiega zniszczeniu struktury wysp i wyraźnie poprawia ekspresję Pdx1 i FoxO1 – czynników transkrypcyjnych krytycznych dla utrzymania masy i funkcji komórek β [16].

Proliferację komórek β oceniano za pomocą barwienia Ki67, a komórki Ki67/insulina stanowiły około 1% wszystkich komórek insulino-

dodatnich u zdrowych myszy. Doświadczalne podanie alloksanu znacząco zmniejszyło ten odsetek do około 0,3%. Natomiast po podaniu liraglutytu komórki β wykazywały znacznie większą szybkość proliferacji niż obserwowana w grupie placebo. W 30. dniu leczenia liraglutydem wskaźnik ten był porównywalny do tego stwierdzanego u zdrowych myszy.

Chociaż udowodniono wpływ liraglutytu na masę komórek β , apoptozę i proliferację u młodych gryzoni, to nie wykazano takiego wpływu ani u dorosłych gryzoni, ani u dorosłego człowieka. Prawdopodobnie dlatego, że wpływ na masę komórek β jest typowy dla młodszych zwierząt, a ludzkie komórki β mają znacznie mniejszą zdolność regeneracji, o ile w ogóle wykazują taką zdolność w dorosłym życiu [16,17].

Wpływ liraglutytu na apoptozę komórek wysp trzustkowych

Apoptotyczna śmierć komórek β w modelu mysim określona metodą TUNEL była istotnie zwiększona w eksperymentalnej cukrzycy wywołanej alloksanem. Natomiast przewlekłe leczenie liraglutydem zmniejszało wskaźnik apoptozy komórek β do poziomu notowanego u zdrowych myszy. Dane te sugerują, że liraglutyd zapobiega utracie komórek β zarówno poprzez zwiększenie szybkości proliferacji, jak i zmniejszenie apoptozy. Z kolei stres oksydacyjny w komórkach β trzustki poddanych działaniu alloksanu, podobnie jak w przewlekłej hiperglikemii prowadzi do upośledzonego wydzielania insuliny oraz do apoptozy komórek β . Tamura i wsp. wykazali za pomocą wysoce reaktywnego markera 4-HNE (dyfuzyjny produkt peroksydacji lipidów), że leczenie liraglutydem istotnie redukowało liczbę komórek dodatnich dla 4-HNE w wyspach trzustkowych, co wskazuje na skuteczną poprawę tego parametru stresu oksydacyjnego [16]. Te korzystne efekty dzia-

łania liraglutytu utrzymywały się 2 tygodnie po odstawieniu leku, a to przekłada się na lepszą kontrolę hiperglikemii poprzez poprawę masy i funkcji komórek β . Opierając się na czasie trwania efektów działania liraglutytu, należy przyjąć, że wpływ leku na masę i czynność komórek β utrzymuje się także po jego odstawieniu.

Kliniczne korzyści stosowania liraglutytu

Wielokierunkowe, glukoregulacyjne działanie analogów GLP-1, w tym liraglutytu, kierowane na patogenezę cukrzycy typu 2 skojarzoną z otyłością, przywraca prawidłowe funkcjonowanie osi inkretynowo-trzustkowej. Zapewnia to pełne wyrównanie metaboliczne, zapobiega występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych i poprawia jakość życia chorych na cukrzycę. Podstawową korzyścią działania liraglutytu przez wyrównanie defektu inkretynowego jest zabezpieczenie trwałej normoglikemii bez ryzyka hipoglikemii. W szeregu badań doświadczalnych potwierdzono działanie hipoglikemizujące liraglutytu mierzone istotnym obniżeniem HbA1C. Co więcej, wykazano, że ryzyko hipoglikemii było niewielkie i często zależne od terapii współistniejącej [18,19].

U pacjentów w stanie przedcukrzycowym z nadwagą lub otyłych i z nasiloną IR mierzoną wskaźnikiem IR-HOMA roczna terapia liraglutydem w dawce 3,0 mg, w powiązaniu z dietą i aktywnością fizyczną, była związana z redukcją masy ciała i wzrostem parametrów insulino-wrażliwości. Należy podkreślić, że aż u 69,7% pacjentów uzyskano normoglikemii i redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak obwód talii, ciśnienie tętnicze czy markery zapalne. Ponadto leczenie liraglutydem w dawce 3,0 mg istotnie poprawiało jakość życia, szczególnie w zakresie aktywności fizycznej [20].

W kolejnym badaniu u pacjentów z otyłością w stanie przedcukrzycowym 3,0 mg liraglutytu redukowało ryzyko wystąpienia cukrzycy o 80%

Wskazania praktyczne do stosowania liraglutynu

Dla kogo liraglutyd?

Dla chorych na cukrzycę typu 2 leczonych nieskutecznie metforminą lub skojarzeniem leków doustnych; terapia szczególnie pożądana u pacjentów z otyłością, z chorobami sercowo-naczyniowymi czy czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

Dla kogo liraglutyd 3,0?

- Dla pacjentów chorujących na otyłość z BMI ≥ 30 kg/m², w połączeniu z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększoną aktywnością fizyczną.
- Dla pacjentów z BMI od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga), z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą, jak stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny i wiele innych.

Dlaczego liraglutyd 3,0?

- jedyny analog ludzkiego GLP-1 zarejestrowany do leczenia otyłości
- wpływa na skuteczną redukcję masy ciała i zmniejszenie obwodu brzucha
- do stosowania tylko 1 × dziennie, niezależnie od posiłku
- efektywne działanie od pierwszej dawki
- automatyczny, prosty wstrzykiwacz.

Jak długo stosować?

Badania zgodne z EBM i praktyka kliniczna wykazują, że terapia liraglutydem jest bezpieczna i skuteczna bez ograniczeń czasowych.

Kto nie powinien stosować liraglutynu?

Do tej grupy należą pacjenci z:

- nadwrażliwością na którykolwiek składnik preparatu
- niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby
- gastroparzą i nieswoistymi zapaleniami jelit
- zapaleniem trzustki w wywiadzie, z nowotworem tarczycy z komórek C, z rodzinnym wywiadem MEN2
- zastoinową niewydolnością serca w klasie IV wg NYHA (brak doświadczenia w leczeniu takich chorych).

Ponadto:

- należy zachować ostrożność podczas leczenia liraglutydem w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika z uwagi na ryzyko hipoglikemii
- nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania liraglutynu u dzieci ≤ 10 rż. i u osób > 75 rż.

w ciągu 3-letniego okresu leczenia, w porównaniu z grupą kontrolną, co pozwala poprawić rokowanie co do długości i jakości życia [21].

Na szczególną uwagę zasługują wyniki badań na modelach zwierzęcych, w których wykazano, że liraglutyd może hamować apoptozę komórek β czy utrzymywać je w równowadze między apoptozą a proliferacją. Leku nie zaleca się stosować u chorych na cukrzycę typu 1, chociaż biorąc pod uwagę jego korzystny mechanizm na komórki β , wydaje się, że potencjalnie mógłby znaleźć swoje miejsce i w tej terapii.

Podsumowanie

Liraglutyd przywraca homeostazę gospodarki węglowodanowej wraz z redukcją masy ciała na drodze wielu patofizjologicznych mechanizmów. Należą do nich glukozależna stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie uwalniania glukagonu. Dodatkowo zwalnianie opróżniania żołądka i przyjmowania pokarmu odpowiada za długoterminowy efekt ograniczający przyrost masy ciała. Dlatego zarówno liraglutyd, jak i inne GLP-1-mimetyki są skutecznie stosowane do leczenia cukrzycy i/lub otyłości już ponad dekadę.

Piśmiennictwo

1. Saeedi P, Petersohn I, et IDF Diabetes Atlas Committee.: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019; 157: 107843.
2. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122(7): 481–486.
4. DeFronzo R.A.: Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795.
5. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. i wsp.: The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 179–186.
6. DeFronzo R.A.: Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am. J. Med.* 2010; 123 (3 suppl.): S38–48.
7. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Groop L. i wsp.: Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2015; 1: 15019.
8. Nauck M.A., Meier J.J.: Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (supl. 1): 5–21.
9. Drucker D.J.: Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell. Metab.* 2018; 27(4): 740–756.
10. Rowlands J., Heng J., Newsholme P. i wsp.: Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 672.
11. Kielgast U., Holst J., Madsbad S.: Treatment of Type 1 Diabetic Patients with Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R Agonists. *Curr. Diabetes Rev.* 2009; 5(4): 266–275.
12. Wick A., Newlin K.: Incretin-based therapies: Therapeutic rationale and pharmacological promise for type 2 diabetes. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2009; 21(supl. 1): 623–630.
13. Knudsen L.B., Lau J.: The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2019; 10(APR).
14. Nadkarni P., Chepurny O.G., Holz G.G.: Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. Vol 121. 1st ed. Elsevier Inc.; 2014.
15. Meier J.J.: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8(12): 728–742.
16. Tamura K., Minami K., Kudo M. i wsp.: Liraglutide improves pancreatic beta cell mass and function in alloxan-induced diabetic mice. *PLoS One* 2015; 10(5): 1–15.
17. Tanday N., Flatt P.R., Irwin N., Moffett R.C.: Liraglutide and sitagliptin counter beta- to alpha-cell transdifferentiation in diabetes. *J. Endocrinol.* 2020; 245(1): 53–64.
18. Zinman B., Nauck M.A., Bosch-Traberg H. i wsp., LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018; 9(6): 2383–2392.
19. Lind M., Hirsch I.B., Tuomilehto J. i wsp.: Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ* 2015; 351: h5364.
20. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. i wsp.: SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 11–22.
21. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. i wsp.: SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389(10077): 1399–1409. Erratum in: *Lancet* 2017; 389(10077): 1398.

Choroby endokrynologiczne u chorych na otyłość

prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Interakcja pomiędzy otyłością a układem hormonalnym

Tkanka tłuszczowa to jeden z największych organów endokrynych, w którym wytwarzane są liczne substancje hormonalnie czynne. Otyłość to złożona choroba endokrynologiczna, w której dochodzi do zaburzeń neuroendokrynych w zakresie regulacji procesów wydzielniczych hormonów. Zarówno otyłość, jak i jej leczenie wpływają na stan hormonalny, a jednocześnie zaburzenia hormonalne i ich leczenie wpływają na przebieg otyłości. Należy jednakże podkreślić, że terapia otyłości bardzo często wpływa na poprawę funkcji hormonalnej, natomiast wpływ leczenia zaburzeń hormonalnych na przebieg otyłości jest niewielki [1].

Częstość występowania chorób endokrynologicznych u pacjentów z otyłością

Istnieje interakcja pomiędzy otyłością a czynnością gruczołów wydzielania wewnętrznego. W przebiegu otyłości obserwuje się zwiększoną częstość dysfunkcji hormonalnych. Najczęściej obserwowane endokrynopatie to choroby tarczycy. W opublikowanej w 2011 roku pracy częstość świeżo rozpoznanych chorób endokrynologicznych u 783 pacjentów z otyłością zakwalifikowanych do operacji bariatrycznych wynosiła 16,4% – ze znacznym procentem chorób tarczycy (14,5%). Podobne wyniki zaobserwo-

wano w opublikowanej w 2020 roku metaanalizie, do której włączono 68 badań klinicznych obejmujących blisko 20 000 chorych na otyłość. W pracy tej odnotowano częstość jawnej niedoczynności tarczycy (świeżo rozpoznanej lub leczonej) na poziomie 14%, a subklinicznej niedoczynności tarczycy – 14,6%. Zebrane dane wykazały dużą częstość występowania hipogonadyzmu męskiego – zależnie od sposobu oceny za pomocą testosteronu wolnego czy całkowitego – odpowiednio 42,8% i 32,7%. Z kolei hiperkortyzolemię odnotowano w 0,9% przypadków. Autorzy pracy wskazują na bardzo dużą heterogenność analizowanych danych i znaczącą częstość chorób endokrynych u pacjentów z otyłością, jednocześnie podkreślając, że mechanizm obserwowanych zmian jest złożony, a różnicowanie przyczyn otyłości i jej konsekwencji wymaga dalszych badań [2].

Konsekwencje hormonalne otyłości

Do zaburzeń endokrynologicznych spowodowanych lub nasilonych przez nadwagę i otyłość należy zaliczyć insulinooporność, cukrzycę typu 2, zespół policystycznych jajników, niepłodność kobietą oraz hipogonadyzm męski. Redukcja masy ciała u pacjentów z hipogonadyzmem jest bardzo efektywna w leczeniu, a nawet wpływa na całkowite cofnięcie się obserwowanych zaburzeń. Ostatnio pojawia się wiele doniesień o wpływie otyłości na morfologię i funk-

cję gruczołów wydzielania wewnętrznego. Insulinooporność jest czynnikiem ryzyka rozwoju wola, w tym guzkowego, oraz raka tarczycy. Hiperinsulinemia wykazuje właściwości mitogenne na proliferację tyreocytów. Osoby bez cukrzycy z wolem guzkowym mimo podobnego wieku, płci, BMI (*body mass index*), obwodu talii, stężenia TSH i parametrów metabolicznych charakteryzowały się większym wskaźnikiem HOMA-IR [3,4]. Potwierdzają to badania eksperymentalne, w których wykazano hamujący wpływ metforminy na wzrost komórek tarczycy i prowzrostowy efekt insuliny [5]. Najlepiej udokumentowany jest wpływ otyłości na funkcję tarczycy. Leptyna produkowana w tkance tłuszczowej proporcjonalnie do jej masy reguluje wydzielanie hormonu uwalniającego TSH (TRH), co prowadzi do zwiększenia sekrecji TSH w przysadce, stymuluje funkcję wydzielniczą gruczołu tarczowego i proliferację komórkową. Ponadto moduluje funkcję hormonów tarczycy w komórkach docelowych poprzez stymulujący wpływ na dejodynazę typu 1. i hamujący na dejodynazę typu 2. W tkance tłuszczowej generowane jest uwalnianie cytokin prozapalnych, które wpływają na aktywność dejodynazy, zwłaszcza typu 1., prowadząc do rozwoju zespołu niskiej trójiodotyroniny [6]. Wszystkie te mechanizmy powodują zmianę stężeń TSH, T3 i T4 w surowicy, co może wpływać na regulację metaboliczną tkanek. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia stężenia TSH i FT3 i zmniejszenia stężenia FT4. Niektóre badania dowodzą, że u chorych na otyłość większe stężenia TSH i FT3 mogą się wiązać z wyższym ryzykiem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) [7,8]. Wykazano korzystny wpływ leczenia liraglutylem chorych na cukrzycę typu 2 na przebieg NAFLD [9]. Podczas długoterminowej obserwacji u chorych na otyłość odnotowano wyższe stężenia kortyzolu bez zachowanego

rytmu dobowego. Do tych zaburzeń prowadzi złożony mechanizm [10].

Choroby endokrynologiczne prowadzące do otyłości

Większość substancji hormonalnie czynnych działa antagonistycznie do insuliny.

Niedoczynność tarczycy – rola insulinooporności

Zaburzenia wydzielnicze zarówno w postaci nadmiaru, jak i niedoboru hormonów tarczycy wpływają na rozwój insulinooporności. Nadmiar hormonów tarczycy o działaniu antagonistycznym do insuliny skutkuje zwiększeniem wątrobowej glukoneogenezy i glikogenolizy, syntezy mleczanów w mięśniach i tkance tłuszczowej, rozpadu białek w mięśniach oraz lipolizy w okresach poposiłkowych. Dodatkowo dochodzi do zwiększenia liczby receptorów GLUT2 w wątrobie, co prowadzi do nasilonego transportu glukozy do hepatocytów. Wszystkie te wykładniki skutkują nasileniem insulinooporności [11]. Pomimo wyleczenia nadczynności tarczycy i uzyskania eutyreozы lub niedoczynności, u pacjentek z otyłością, z prawidłowym stężeniem TSH, w trakcie leczenia lewotyroksyną następuje redukcja spoczynkowego wydatku energetycznego – w porównaniu z grupą kontrolną. Standardowa terapia substytucyjna LT4 może nie w pełni korygować zależne od niedoczynności tarczycy zaburzenia metaboliczne [12]. Hormony tarczycy należą do najważniejszych czynników wpływających na metabolizm organizmu, m.in. poprzez wpływ na tkankę mięśniową oraz tkankę tłuszczową. Ponadto zaburzenia czynności tarczycy znacząco wpływają na równowagę energetyczną organizmu. Niedobór hormonów tarczycy powoduje spowolnienie podstawowej przemiany materii (BMR) i w konsekwencji przyrost masy ciała. Hormony tarczycy są zaangażowane w każdy

komponent zespołu metabolicznego, wpływając pośrednio i bezpośrednio na tłuszczową masę ciała, metabolizm glukozy i lipidów, wywierają także wpływ na ciśnienie tętnicze [6]. Dochodzi do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i zmniejszenia tkankowego wychwytu glukozy i jej nasilonej oksydacji. Prowadzi to do oporności tkanek na działanie insuliny, która rozwija się również w subklinicznej postaci niedoczynności tarczycy [13]. W pracy porównującej insulinooporność i wskaźniki glikemii u osób z eutyreozą i subkliniczną niedoczynnością tarczycy wykazano, że u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy wskaźniki oporności na insulinę i stężenia insuliny na czczo były istotnie wyższe niż u osób z prawidłową funkcją tarczycy [14]. Jak do tej pory nie są dostępne dane dotyczące zastosowania analogów GLP-1 u chorych na otyłość z niedoczynnością tarczycy. Opublikowano wyniki badań, które dowodzą, że zastosowanie 0,6 mg liraglutytu doprowadza do normy wrażliwość na insulinę u pacjentów z insulinoopornością [15,16]. Zgodnie z rekomendacjami European Society of Endocrinology (ESE) u wszystkich pacjentów z otyłością należy ocenić funkcję tarczycy, a wartości referencyjne TSH powinny być takie, jak dla pacjentów z prawidłową masą ciała. Jawną niedoczynność tarczycy należy leczyć niezależnie od miana przeciwciał, natomiast w przypadku podwyższonego stężenia TSH i prawidłowego FT4 nie powinno się wprowadzać leczenia lewotyroksyną w celu redukcji masy ciała [1].

Zespół Cushinga ACTH-zależny i ACTH-niezależny – nietypowy obraz otyłości

Najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii jest gruczolak przysadki wydzielający hormon kortykotropowy (ACTH). W przebiegu choroby dochodzi do rozwoju charakterystycznej postaci otyłości. Występuje otyłość

typu centralnego, dochodzi do nagromadzenia tkanki tłuszczowej na karku („kark bawoli”) i okolicach nadobojczykowych. Typową cechą jest zaokrąglona twarz i widoczne zaniki mięśniowe głównie na kończynach i pośladkach. Nadmiar glikokortykosteroidów (GKS) jest przyczyną obniżonej wrażliwości na insulinę, nietolerancji glukozy, cukrzycy oraz zaburzeń gospodarki lipidowej. GKS zwiększają proteolizę w mięśniach szkieletowych i lipolizę w tkance tłuszczowej, co dostarcza substratów do glukoneogenezy i prowadzi do zmniejszenia wrażliwości na insulinę. Znany jest również ośrodkowy efekt GKS poprzez działanie na jądra podwzgórza i nasilenie uwalniania neuropeptydu Y (NPY). W konsekwencji dochodzi do nasilenia apetytu, przyrostu masy ciała oraz hiperinsulinemii [17]. Nawet pacjenci z subklinicznym zespołem Cushinga są narażeni na wystąpienie insulinooporności i zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [18]. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej z zespołem Cushinga są bardzo powszechne, a stopień hiperglikemii koreluje ze stężeniem kortyzolemii. Należy dodać, że leczenie analogami somatostatyny II generacji nasila zaburzenia węglowodanowe. Najkorzystniejsze efekty w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej daje zmniejszenie stężenia kortyzolu, jednakże nie wszyscy pacjenci, uzyskując remisję zespołu Cushinga, uzyskują stan normoglikemii [19]. W zapobieganiu hiperglikemii związanej z leczeniem zespołu Cushinga pasyreotydem najbardziej efektywne wydaje się zastosowanie wildagliptyny i liraglutytu [20]. Leki inkretynowe wykazują największą skuteczność w początkowej terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej w trakcie leczenia pasyreotydem. W przypadku otyłości rutynowe badania w kierunku hiperkortyzolemii nie mają zastosowania, a jedynie pacjenci z klinicznym podejrzeniem hiperkortyzolemii oraz kierowani na operację bariatryczną powinni być poddani

badaniu. Przedziały referencyjne stężenia kortyzolu dla osób z otyłością są takie jak w populacji ogólnej. Nie należy diagnozować pacjentów w trakcie stosowania GKS. W większości przypadków nawet po skutecznym leczeniu hiperkortyzolemii BMI nie ulega normalizacji.

Wpływ hipogonadyzmu na rozwój otyłości

Otyłość zwiększa częstość hipogonadyzmu u mężczyzn; jednocześnie hipogonadyzm wpływa na rozwój otyłości. Mechanizm wzajemnej zależności jest złożony [21]. U pacjentów z otyłością stwierdza się zwiększone stężenie estrogenów z powodu nadekspresji aromatazy w tkance tłuszczowej, jednakże dotychczas nie potwierdzono wpływu zwiększenia stężenia estradiolu na rozwój otyłości u mężczyzn [22]. Hipogonadyzm męski jest obserwowany u 16–52% pacjentów chorych na otyłość i nasila się z wiekiem [2,21]. Jednakże rutynowa kontrola biochemiczna w kierunku hipogonadyzmu nie jest zalecana u pacjentów z otyłością [1]. Istotny element, który obserwuje się w przebiegu hipogonadyzmu, stanowi insulinooporność. Chorzy z wrodzonym hipogonadyzmem hipogonadotropowym charakteryzują się nieprawidłowym gromadzeniem tkanki tłuszczowej. Jawny hipogonadyzm negatywnie wpływa na skład masy ciała i procesy metaboliczne, które ulegają poprawie po leczeniu testosteronem [23,24]. U mężczyzn z otyłością stwierdza się małe stężenia testosteronu – zwłaszcza w przypadku współistnienia zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Małe stężenia SHBG i testosteronu całkowitego są często obecne u chorych na otyłość, ale to niekoniecznie jest wyznacznikiem niedoboru androgenów. Tylko u tych pacjentów z otyłością i małym stężeniem wolnego testosteronu, u których występują kliniczne objawy hipogonadyzmu, można stwierdzić niedobór androgenów. Wykazano, że zależny od otyłości hipogonadyzm u mężczyzn

ma charakter funkcjonalny, a nie organiczny. Przywrócenie właściwej masy ciała u mężczyzn z otyłością normalizuje stężenia testosteronu. Do typowych objawów hipogonadyzmu należą problemy z erekcją, spadek libido, wzrost masy ciała, gynoidalny rozkład tkanki tłuszczowej, ginekomastia i zmniejszenie objętości jąder oraz wiele innych objawów. U mężczyzn z otyłością i klinicznymi cechami hipogonadyzmu sugeruje się oznaczenie: całkowitego i wolnego testosteronu, SHBG, FSH i LH. Jednocześnie należy zastosować specyficzne dla wieku zakresy norm dla testosteronu. Należy podkreślić potrzebę redukcji masy ciała w celu poprawy funkcji gonad u pacjentów z otyłością z klinicznymi i biochemicznymi objawami hipogonadyzmu. Jeśli nie udaje się uzyskać redukcji masy ciała oraz utrzymują się kliniczne i biochemiczne wykładniki hipogonadyzmu, należy w wybranych przypadkach rozważyć leczenie testosteronem po wcześniejszym wykluczeniu przeciwwskazań. Otyłość jako jedyne zaburzenie nie jest wystarczającym powodem do terapii testosteronem. Terapię testosteronem prowadzi się w celu uzyskania stężenia testosteronu w zakresie normy. Sugeruje się zaprzestanie terapii, jeśli kliniczne objawy nie ulegają poprawie, mimo powrotu wartości biochemicznych do normy, po 6–12 miesiącach. Leczenie liraglutylem wpływa na znaczącą poprawę w stężeniu wolnego testosteronu i SHBG. Niepłodność związana z insulinoopornością charakteryzuje się nieprawidłową sekrecją hormonalną przez podwzgórze, przysadkę oraz gonady i dotyczy obu płci [25]. Także u pacjentek z otyłością rutynowa diagnostyka w kierunku dysfunkcji gonad nie jest zalecana; jest ona wskazana jedynie u pacjentek z otyłością i zaburzeniami miesiączkowania lub niepłodnością. W celu ustalenia przyczyny zaburzeń miesiączkowania należy oznaczyć LH, FSH, całkowity testosteron, SHBG, DHEA-S, estradiol, 17-hydroksyprogesteron i prolaktynę.

Dodatkowo rekomenduje się ocenę morfologii jajników i oznaczenie glukozy we krwi. Nie zaleca się leczenia HTZ u kobiet po menopauzie wyłącznie w celu redukcji masy ciała. U kobiet z zaburzeniami płodności jako opcje terapeutyczne zaleca się zmianę stylu życia oraz leczenie farmakologiczne w celu poprawy funkcji reprodukcyjnych. Istotną poprawę odnotowano w zakresie metabolizmu i czynności hormonalnej w wyniku złożonej terapii liraglutydem i metforminą [26,27,34]. Opisano wpływ liraglutytu na miesiączkowanie i jego potencjalny pozytywny wpływ na rozrodczość. W danych z badania klinicznego i uzyskanych bezpośrednio od pacjentów leczenie liraglutydem w dawce 3,0 mg, w porównaniu z placebo, istotnie wpływało na redukcję masy ciała i profil metaboliczny. Dodatkowo kobiety z zaburzeniami płodności otrzymujące liraglutyd w dawce 1,8–3,0 mg uzyskiwały korzyść w postaci poprawy funkcji jajników i płodności [27,35]. W 2020 roku ukazało się doniesienie o korzystnym wpływie leczenia liraglutydem u 5 pacjentek z zespołem HAIR-AN. U wszystkich leczonych pacjentek zaobserwowano istotną poprawę w odniesieniu do insulinooporności, nagromadzenia tkanki tłuszczowej, stężenia androgenów, poprawy zaburzeń miesiączkowania i spadku masy ciała. Dodatkowo jedna z leczonych zaszła w ciążę i urodziła zdrowe dziecko [36].

Inne endokrynopatie

Większość schorzeń endokrynologicznych łączy się z otyłością i insulinoopornością. Pacjenci z akromegalią wykazują nieprawidłową tolerancję glukozy, a nawet cukrzycę. Stopień zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest większy w aktywnej postaci choroby i koreluje z czasem trwania akromegalii, wiekiem, stężeniem GH (hormonu wzrostu), IGF-1 i białka wiążącego IGF (IGFBP-3) [28]. Patomechanizm insulinooporności jest złożony. Większe niż fizjologicz-

ne stężenie GH zaburza działanie insuliny zarówno w wątrobie, jak i na poziomie tkanek obwodowych. Dochodzi do nasilonej produkcji glukozy przez wątrobę, zmniejszonego zużycia glukozy w tkankach obwodowych, nasilenia lipolizy tkanki tłuszczowej, a zwiększone stężenie i oksydacja kwasów tłuszczowych potęgują insulinooporność. Dodatkowo nasila ją obserwowany z czasem hipogonadyzm [29]. Hipogonadyzm i antydopaminergiczny efekt hiperprolaktynemii sprzyja przyrostowi masy ciała oraz występowaniu aterogenego profilu lipidowego [30]. W badaniu przeprowadzonym w grupie 60 kobiet z prawidłową masą ciała (30 z hiperprolaktynemią, 30 z normoprolaktynemią) wykazano, że u kobiet z zespołem polycystycznych jajników i prawidłową masą ciała z towarzyszącym nieznacznie podwyższonym stężeniem prolaktyny występuje większe ryzyko insulinooporności niż u kobiet z normoprolaktynemią [31]. U dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu stwierdza się dyslipidemię oraz inne składowe zespołu metabolicznego (2 razy częściej niż w populacji ogólnej). Nieprawidłowy metabolizm glukozy w przypadku niedoboru GH wynika z narastającej insulinooporności i upośledzenia funkcji komórek β wysp trzustkowych [32]. Niekorzystne skutki metaboliczne są obserwowane u pacjentów, którzy kończą leczenie GH – po zakończeniu procesu wzrastania następuje zwiększona kumulacja tkanki tłuszczowej i wzrost ciśnienia tętniczego; występuje aterogeny profil lipidowy [33].

Podsumowanie

Częstość chorób endokrynologicznych u chorych na otyłość jest znacząca, a mechanizm powstawania zaburzeń hormonalnych w otyłości jest złożony i dwukierunkowy. Pacjenci z podejrzeniem otyłości wtórnej do zaburzeń endokrynologicznych wymagają wnikliwej oceny endokrynologa. Po wykluczeniu otyłości wtór-

nej pacjent wymaga leczenia otyłości. Redukcja masy ciała jest bardzo istotnym elementem przywrócenia właściwej równowagi hormonalnej, a leczenie liraglutydem ze względu na korzystny wpływ leku na insulinoporność może mieć kluczowe znaczenie w terapii.

Piśmiennictwo

1. Pasquali R., Casanueva F., Haluzik M. i wsp.: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology* 2020; 182: 1 G1–G32.
2. van Hulsteijn L.T., Pasquali R., Casanueva F. i wsp.: Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182(1): 11–21.
3. Malaguarnera R., Vella V., Nicolosi M.L., Belfiore A.: Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2017; 14(8): 314.
4. Gajda S.N., Kuryłowicz A., Żach M. i wsp.: Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients – what do we know? *Endokrynol. Pol.* 2019; 70(3): 271–276.
5. Chen G., Xu S., Renko K., Derwahl M.: Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): E510–20.
6. Teixeira P.F.D.S., Dos Santos P.B., Pazos-Moura C.C.: The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020; 11: 2042018820917869
7. Borges-Canha M., Neves J.S., Mendonça F. i wsp.: Thyroid Function and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbid Obesity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2020; 11: 572128.
8. Huang B., Yang S., Ye S.: Association between Thyroid Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Type 2 Diabetes Patients. *J. Diabetes Res.* 2020; 6538208.
9. Shiomi M., Tanaka Y., Takada T., Otori K.: Determining whether the effect of liraglutide on non-alcoholic fatty liver disease depends on reductions in the body mass index. *JGH Open* 2020; 4(5): 995–1001.
10. van der Valk E.S., van der Voorn B., Iyer A.M. i wsp.: In adults with obesity, copeptin is linked with BMI but is not associated with long-term exposure to cortisol and cortisone. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(6): 669–676.
11. Hage M., Zantout M.S., Azar S.T.: Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J. Thyroid. Res.* 2011; 2011: 439463.
12. Muraca E., Ciardullo S., Oltolini A. i wsp.: Resting Energy Expenditure in Obese Women with Primary Hypothyroidism and Appropriate Levothyroxine Replacement Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(4): dgaa097.
13. Gierach M., Junik R.: The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynol. Pol.* 2015; 66(4): 288–294.
14. Khan S.H., Fazal N., Ijaz A. i wsp.: Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2017; 27(6): 329–333.
15. Hanssen R., Kretschmer A.C., Rigoux L. i wsp.: GLP-1 and hunger modulate incentive motivation depending on insulin sensitivity in humans. *Mol. Metab.* 2021; 45: 101163.
16. Hussein N.A., Ebied S.A., Nour H.A. i wsp.: Liraglutide treatment and acylcarnitine profiles in Egyptian obese insulin-resistant females. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 891: 173668.
17. Rogowicz-Frontczak A., Majchrzak A., Zozulińska-Ziółkiewicz D.: Insulin resistance in endocrine disorders – treatment options. *Endokrynol. Pol.* 2017; 68(3): 334–342.
18. Terzolo M., Pia A., Ali A. i wsp.: Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 998–1003.
19. Ferraù E., Korbonits M.: Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173(4): M133–57.
20. Breitschaft A., Hu K., Hermosillo Reséndiz K. i wsp.: Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 103(3): 458–465.
21. Lapauw B., Kaufman J.M.: Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(6): R167–R183.
22. Stárka L., Hill M., Pospíšilová H., Dušková M.: Estradiol, obesity and hypogonadism. *Physiol. Res.* 2020; 69 (supl. 2.): S273–S278.
23. Hermoso D.A.M., Bizerra P.F.V., Constantin R.P. i wsp.: Association between metabolic syndrome, hepatic steatosis, and testosterone deficiency: evidences from studies with men and rodents. *Aging Male* 2020; 14: 1–20.
24. Evans M.C., Hill J.W., Anderson G.M.: Role of insulin in the neuroendocrine control of reproduction. *J. Neuroendocrinol.* 2021; 1: e12930.
25. Mintziori G., Nigdelis M.P., Mathew H. i wsp.: The effect of excess body fat on female and male reproduction. *Metabolism* 2020; 107: 154193.
26. Papaetis G.S., Filippou P.K., Constantinidou K.G., Stylianou C.S.: Liraglutide: New Perspectives for the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin. Drug. Investig.* 2020; 40(8): 695–713.
27. Gill L., Mackey S.: Obstetrician-Gynecologists' Strategies for Patient Initiation and Maintenance of Antiobesity

Treatment with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. J. Womens Health (Larchmt) 2021.

28. Colao A., Amato G., Pedroncelli A.M. i wsp.: Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. J. Endocrinol. Invest. 2002; 25(6): 532–538.

29. Dal J., List E.O., Jørgensen J.O. i wsp.: Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care. Neuroendocrinology 2016; 103(1): 96–105.

30. Dogan B.A., Berker D., Arduc A. i wsp.: Insulin resistance and androgen levels in eugonadic and hypogonadic women with prolactinoma. Minerva Endocrinol. 2016; 41(2): 175–82.

31. Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M.: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. J. Endocrinol. Invest. 2003; 26: 341–346.

32. Gazzaruso C., Gola M., Karamouzis I. i wsp.: Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH-an update. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(1): 18–29.

33. Tauber M., Jouret B., Cartault A. i wsp.: Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88(11): 5101–5106.

34. Jensterle Sever M., Kocjan T., Pfeifer M. i wsp.: Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. Eur. J. Endocrinol. 2014; 170(3): 451–459.

35. Cena H., Chiovato L., Nappi R.E.: Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 105(8): e2695–709.

36. Livadas S., Androulakis I., Angelopoulos N. i wsp.: Liraglutide administration improves hormonal/metabolic profile and reproductive features in women with HAIR-AN syndrome. Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. 2020; 2020: 19–0150.

Zespół policystycznych jajników – przyczyna i konsekwencja otyłości w ujęciu interdyscyplinarnym

prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska¹, prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała²

¹ Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest złożonym zaburzeniem endokrynologicznym; charakteryzuje się 3 głównymi objawami:

- nieregularnymi cyklami miesięczkowymi (OM)
- obrazem policystycznych jajników w ultrasonografii (PCOM) oraz
- biochemicznymi i/lub klinicznymi wykładnikami hiperandrogenizmu (HA), takimi jak hirsutyzm, trądzik, łojotok, łysienie plackowate, a często także otyłość.

Kryteria rotterdamskie zakładają, że do rozpoznania PCOS potrzebne są przynajmniej 2 z 3 powyższych objawów [1]. Jest to najczęstsza endokrynopatia wieku rozrodczego, występująca u ok. 3–15% kobiet (w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych) [2]. PCOS uważa się za najczęstszą przyczynę niepłodności pochodzenia jajnikowego, związaną głównie z zaburzeniami owulacji [3]. U kobiet z rozpoznaniem PCOS występuje nie tylko zwiększone ryzyko niepłodności, ale także podwyższone ryzyko szeregu zaburzeń metabolicznych, otyłości, insulinooporności, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych [2,3]. PCOS wiąże się również z częstszym występowaniem zaburzeń nastroju, depresji oraz mniejszą samoakceptacją kobiet, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie w tej grupie pacjentek hirsutyzmu, trądziku i otyłości [4].

Diagnostyka tego zespołu często jest utrudniona ze względu na złożoność towarzyszących mu objawów. Nie udało się ustalić spójnych kryteriów PCOS. Pierwsze próby usystematyzowania tej jednostki chorobowej podjął National Institute of Health (NIH) w 1990 roku, podczas konferencji w Bethesda (USA). Zauważono, iż PCOS można zdiagnozować w przypadku obecności dwóch kryteriów – klinicznego lub biochemicznego hiperandrogenizmu oraz zaburzeń miesięczkowania – po wykluczeniu innych przyczyn tych zaburzeń [5]. W 2003 roku The European Society for Human Reproduction & Embryology oraz American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) podczas konferencji w Rotterdamie ustaliło obowiązujące do chwili obecnej kryteria tego zespołu.

Uściślono więc, że do rozpoznania PCOS wymagana jest obecność 2 z 3 objawów: rzadkich owulacji lub braku owulacji, klinicznego i/lub biochemicznego hiperandrogenizmu oraz obrazu jajników policystycznych w USG, przy wykluczeniu innych chorób, które mogą manifestować się podobnym obrazem klinicznym (np. wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga oraz guzy wydzielające androgeny) [5].

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy znaczną rolę w patogenezie PCOS odgrywa insulinooporność [6]. To zaburzenie zaczęto łączyć z PCOS ze względu na częste występowanie zespołu metabolicznego w tej grupie pacjen-

tek. Badanie z użyciem euglikemicznej klamry metabolicznej pokazało, iż w grupie kobiet z PCOS insulinooporność występowała u 85% badanych pacjentek. W grupie kobiet z prawidłową masą ciała wykładniki insulinooporności obserwowano u 75%, a wśród kobiet z otyłością aż u 95% [7,8]. Stopień insulinooporności u pacjentek z otyłością i PCOS jest znacznie bardziej nasilony niż u zdrowych kobiet o podobnym wskaźniku masy ciała (BMI) [9]. Co więcej, stężenia insuliny u szczupłych kobiet z PCOS są zbliżone do poziomów u zdrowych kobiet z nadwagą; sugeruje to, że szczupłe kobiety z PCOS są podobne metabolicznie do osób z nadwagą i otyłością bez PCOS. Nadmierne wydzielanie insuliny prowadzi do nieprawidłowego wydzielania androgenów przez jajniki, co powoduje zaburzenia folikulogenezy i wywołuje nieregularne miesiączkowanie i w konsekwencji często niepłodność [10].

Redukcja masy ciała u kobiety chorej na otyłość wpływa na występujące zaburzenia i powoduje:

- wzrost insulinooporności
- zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i poprawę profilu lipidowego
- zmniejszenie ryzyka rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby
- zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju cukrzycy
- poprawę jakości życia (zmniejszenie częstości bezdechów sennych), obniżenie ciśnienia tętniczego
- poprawę płodności (powrót cykli owulacyjnych)
- zmniejszenie stężenia androgenów
- zmniejszenie ryzyka bolesnych miesiączek
- zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych (rak sutka, rak endometrium).

Wydaje się, że insulinooporność nie jest skutkiem zespołu, lecz stanowi jego podło-

że etiopatogenetyczne [11]. Insulinooporność i kompensująca ją hiperinsulinemia powodują zwiększoną jajnikową produkcję androgenów wraz ze zmniejszoną produkcją w wątrobie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG); W konsekwencji prowadzi to do hiperandrogenizmu [12].

W jajnikach stwierdzono obecność receptorów dla insuliny, co sugeruje, że uczestniczy ona również w regulacji funkcji jajników [13–15]. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że insulina bezpośrednio stymuluje jajniki do produkcji androgenów w PCOS [13–15]. Ponadto insulina wpływa na wydzielanie LH przez przysadkę [14].

Na poziomie obwodowym insulinooporność oddziałuje na funkcję wątroby, mięśni i jajników. Hiperinsulinemia zmniejsza syntezę SHBG w wątrobie, co przyczynia się do wzrostu wolnych androgenów [16,17], a tym samym do nasilenia działania androgenów na tkanki obwodowe. Hiperinsulinemia blokuje ponadto wydzielanie białka wiążącego IGF w wątrobie (IGFBP-1), co powoduje wzrost aktywności biologicznej IGF-I i IGF-II – 2 ważnych regulatorów dojrzewania jajników i steroidogenezy. Wytwarzanie androgenów przez komórki tekalne jajników wzrasta wraz ze wzrostem stężenia IGF-I i IGF-II, które wiążą się z receptorami dla IGF-I [12].

Hiperinsulinemia zapobiega także rozwojowi pęcherzyków jajnikowych i powoduje brak owulacji poprzez dwa mechanizmy: (1) bezpośrednio działając na poziomie jajników i powodując przedwczesną atreję pęcherzyków i zatrzymanie ich rozwoju na poziomie pęcherzyków antralnych [12] oraz (2) pośrednio powodując dysfunkcję odpowiedzi jajników na endogenne gonadotropiny.

Stosowanie leków zwiększających wrażliwość na insulinę, takich jak metformina, indukuje zwiększenie stężenia SHBG [18]. Metfor-

mina jest jednym z najdłużej używanych leków zwiększających wrażliwość tkanek na insulinę. Pierwotnie podawano ją jedynie w leczeniu cukrzycy typu 2. Obecnie wiele badań wskazuje, że jest ona pomocna w indukcji owulacji u kobiet z PCOS i wspomaga działanie cytrynianu klomifenu stosowanego w indukcji owulacji. Uważa się również, że kobiety z PCOS zakwalifikowane do zapłodnienia pozaustrojowego metodą *in vitro* (IVF) powinny otrzymywać metforminę, gdyż obniża ona ryzyko rozwoju zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) w tej grupie pacjentek.

Sprzeczne są natomiast opinie, czy metformina może być skutecznym lekiem w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowej oraz raka endometrium u kobiet z PCOS. W 2009 roku grupa robocza, której członkowie spotkali się w Thessalonikach, zmienili rekomendację rutynowego stosowania metforminy w przypadku braku owulacji u kobiet z PCOS, ograniczając wskazania do jej stosowania wyłącznie do grupy kobiet z nietolerancją glukozy i insulinoopornością [19]. U kobiet z opornością na monoterapię cytrynianem klomifenu stosowanie metforminy w leczeniu skojarzonym lub monoterapii wydaje się prawidłowe. Uzasadnione wydaje się również stosowanie metforminy podczas stymulacji do IVF w ramach zapobiegania OHS [20–24].

Zajście w ciążę podczas stosowania metforminy nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ciążyowych, a nawet uważa się, że nie powinno się leku odstawić nagle, tuż po potwierdzeniu ciąży, lecz warto kontynuować jego podawanie w trakcie I trymestru. Pojawia się coraz więcej badań klinicznych z randomizacją, które wskazują na korzystny wpływ metforminy w zapobieganiu nawracającym poronieniom w tej grupie kobiet [24,25]. Dalszych badań wymaga jednak ocena, jaki wpływ wywiera ona na profilaktykę długoterminowych powikłań

PCOS, takich jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowej oraz rak endometrium [21].

Chociaż struktura endometrium u kobiet z PCOS wydaje się niezmienną, w porównaniu z kobietami zdrowymi, a liczba receptorów insulinowych jest w obu grupach porównywalna, to jednak w endometrium kobiet z PCOS obserwuje się nadekspresję receptorów androgenowych i steroidowych. Również biomarkery receptywności endometrium dla implantacji zarodka, takie jak $\alpha(v)\beta 3$ -integryna oraz glikodelina, są obniżone, a ekspresja dla receptora estrogenowego α w okienku implantacyjnym – zaburzona [25,26]. Poza wrażliwością na działanie estradiolu, progesteronu i androgenów, endometrium wykazuje również wrażliwość na działanie insuliny. U pacjentek z PCOS obserwuje się tendencję do utraty aktywności receptorów insulinowych i zmniejszenia ich zdolności wiązania, co w konsekwencji może powodować wadliwą implantację zarodków [27–30].

Nie ma żadnych badań oceniających, czy ryzyko powikłań opisanych powyżej jest takie samo we wszystkich, klinicznie odrębnych fenotypach PCOS. Jednakże wspólnym czynnikiem we wszystkich opisanych powyżej nieprawidłowościach wydaje się insulina, a więc wczesne rozpoznanie insulinooporności może spowodować wdrożenie odpowiedniego leczenia i uniknięcie niepowodzeń we wczesnej ciąży.

Oporność na insulinę jest związana nie tylko z zaburzeniami metabolicznymi – jest także silnie skorelowana z niepowodzeniami rozrodu. Kobiety z PCOS są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w ciąży i okresie noworodkowym [31]. Liczne metaanalizy wykazują, że w okresie ciąży u tych pacjentek występuje większe ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej, nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu, zwiększenia częstości wykonywania cesarskiego cięcia i konieczności przyjęcia

na oddziały intensywnej terapii noworodków, w porównaniu z grupą kontrolną. Istnieje niewielka tendencja do występowania mniejszej masy urodzeniowej noworodków w grupie ciężarnych z PCOS.

Od wielu lat prowadzone są badania, które pokazują, że stosowanie w PCOS leków zwiększających wrażliwość tkanek na insulinę, takich jak metformina, trioglitazon i pioglitazon poprawia funkcję jajników i zmniejsza stężenie androgenów w krwi. Potwierdza to związek między opornością na insulinę a patogenezą tego zespołu. Spośród leków zwiększających insulinowrażliwość metformina jest lekiem najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym, chociaż w wielu krajach nie ma oficjalnego wskazania do jej stosowania poza cukrzycą typu 2 [22].

Podczas terapii lekami poprawiającym insulinowrażliwość u kobiet z PCOS trzeba zwrócić uwagę zwłaszcza na redukcję masy ciała. To ważne, ponieważ wiadomo, że dopiero spadek masy ciała o około 5–10%, a w PCOS nawet do 15% w ciągu 6-miesięcznej kuracji daje efekt w postaci spadku hiperandrogenizmu, poprawy regularności miesiączek, pojawienia się owulacji oraz zmniejszenia insulinoporności i hiperlipidemii. W rezultacie zwiększa to szansę na zajście w ciążę i jej donoszenie. Tak znamieny spadek masy ciała wpływa zarówno na długoterminowe efekty zdrowotne, jak i poprawę jakości życia [32].

Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat – jeszcze nieliczne i często obejmujące małe grupy pacjentek – pokazują, że wszystkie te efekty u kobiet z PCOS udaje się uzyskać, stosując analog GLP-1 (liraglutyd), który jest lekiem zaakceptowanym do leczenia otyłości (poza jego zastosowaniem u chorych na cukrzycę typu 2 w celu leczenia hiperglikemii) [33]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że w grupach pacjentek, u których nie udało się uzyskać satysfakcjonującego zmniejszenia masy ciała za pomocą zmiany stylu życia i/lub metforminy, rozpoczęcie

leczenia długo działającym analogiem GLP-1, jakim jest liraglutyd, lub dodanie go do terapii metforminą dawało pozytywny skutek i uzyskiwano znamiennej redukcję masy ciała. Liraglutyd podobnie jak endogennie wydzielany GLP-1 zmniejsza insulinoporność oraz zwiększa zależną od glukozy sekrecję insuliny [34].

U chorych na otyłość z PCOS i nadwagą zastosowanie liraglutytu w dawce 3,0 mg przez 12–76 tygodni spowodowało znamienny spadek masy ciała, zmniejszenie obwodu bioder, a także spadek stosunku LH–FSH, który jest jednym z markerów PCOS [34]. Wydaje się jednak, na podstawie danych z piśmiennictwa, że już zastosowanie dawki 1,8 mg poprawia funkcję jajników, reguluje cykle miesięczne i powoduje spadek stężenia androgenów. W jednym z badań stosowano liraglutyd w dawce 1,2 mg równolegle z metforminą (0,5–1,0 g/d) przez 12 tygodni u pacjentek przygotowywanych do zapłodnienia pozaustrojowego i uzyskano wyższy wskaźnik ciąży niż w grupie leczonej samą metforminą. Niektórzy autorzy uważają, że właśnie połączenie tych dwóch leków w terapii PCOS u kobiet przygotowujących się do ciąży może dać najlepsze efekty poprzez potencjalne zwiększenie przez metforminę inkretynowego efektu liraglutytu [34,35].

Należy zadać pytanie, od kiedy można zacząć stosować liraglutyd w zalecanych efektywnych dawkach u dziewcząt z PCOS. Obecnie dawka 3,0 mg nie jest jeszcze zarejestrowana do leczenia osób <18. roku życia. W pediatrii, dla dzieci >10. roku życia, zaleca się dawkę 1,8 mg. Przeprowadzono jednak badanie u młodocianych z otyłością w wieku >12. roku życia z zastosowaniem dawki 3,0 mg i uzyskano znamiennej redukcję BMI [36]. Dopuszczenie tej dawki do leczenia młodocianych zwiększy nadzieję na skuteczną terapię chorych od najwcześniejszych lat, a w aspekcie leczenia PCOS da szansę na zahamowanie narastania jego powikłań. Pamiętać

jednak należy, aby stosując analog GLP-1 u młodocianych, informować je o możliwym zajściu w ciążę w czasie tej terapii i o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, liraglutyd jest bowiem przeciwwskazany w okresie ciąży [33].

Jak długo można stosować liraglutyd w celu redukcji masy ciała? Jeżeli po 12 tygodniach stosowania liraglutytu w dawce 3,0 mg/d nie stwierdzono zmniejszenia początkowej masy ciała o co najmniej 5%, leczenie należy przerwać.

Zalecając pacjentkom analog GLP-1, trzeba pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych, które utrudniają jego stosowanie i często są przyczyną przerywania terapii. Do głównych działań niepożądanych należą problemy jelitowe, silne nudności i wymioty, dlatego dawkę leku należy stopniowo co tydzień zwiększać. Można również rozważyć zmianę pory podawania leku, a także modyfikację sposobu spożywania pokarmów (mniejsze, dobrze pogryzione porcje, unikanie drażliwych zapachów, zmniejszenie spożywania płynów do posiłków, ewentualnie dodanie małych dawek imbiru) [36]. Stosowanie silniejszych leków przeciwwymiotnych wydaje się dyskusyjne z uwagi na inne objawy, jak np. zaparcia.

W leczeniu otyłości i towarzyszących jej zaburzeń endokrynologicznym pacjentki z PCOS wymagają szczególnego wsparcia psychologicznego, zarówno ze strony swojego lekarza, jak i najbliższego otoczenia, albowiem poza koniecznością redukcji masy ciała borykają się one z innymi niedogodnościami – hirsutyzmem, nieregularnymi miesiączkami, a także problemami dotyczącymi płodności. Nieskuteczne leczenie zdecydowanie szybciej zniechęca te pacjentki do kontynuacji terapii, stąd konieczne wsparcie psychologiczne i znalezienie skutecznej metody leczenia, dającej w miarę szybki efekt, chociażby w postaci redukcji masy ciała i poprawy wyglądu. Tylko wówczas istnieje szansa na skuteczną motywację do dalszej terapii.

Piśmiennictwo

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19(1): 41–47.
2. Carmina E., Azziz R.: Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2006; 86.
3. Cho L.W., Randeve H.S., Atkin S.L.: Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 55–63.
4. Goodarzi M.O., Dumesic D.A., Chazenbalk G., Azziz R.: Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 219–231.
5. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2012; 27: 14–24.
7. Stepto N.K., Cassar S., Joham A.E. i wsp.: Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 777–784.
8. Hutchison S.K., Stepto N.K., Harrison C.L. i wsp.: Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(1): E48–E56.
9. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.: Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 113–116.
10. Jonard S., Dewailly D.: The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum. Reprod. Update* 2004; 10: 107–117.
11. Venkatesan A.M., Dunaif A., Corbould A.: Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001; 56: 295–308.
12. Ovalle E., Azziz R.: Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 1095–1105.
13. Imperato-McGinley J., Peterson R.E., Sturla E. i wsp.: Primary amenorrhea associated with hirsutism, acanthosis nigricans, dermoid cysts of the ovaries and a new type of insulin resistance. *Am. J. Med.* 1978; 65(2): 389–395.
14. Nestler J.E.: Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (supl. 1): 53–62.
15. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A.: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012; 33(6): 981–1030.
16. Poretsky L., Grigorescu F., Seibel M. i wsp.: Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth

factor I receptors in normal human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 728–734.

17. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W. i wsp.: A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72(1): 83–89.

18. Johnson N.P.: Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2014; 2(6): 56.

19. Thessaloniki T., Pcos E.A., Workshop C., March G.: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89(3): 505–522.

20. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. i wsp.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(6): 551–566.

21. Tang T., Lord J.M., Norman R.J. i wsp.: WITHDRAWN: Insulin-sensitising drugs for polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst. Rev.* 2009; 3: CD003053.

22. Tang T., Lord J.M., Norman R.J. i wsp.: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD003053.

23. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E. i wsp.: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 11: CD006105.

24. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. i wsp.: Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: A pilot study. *Fertil Steril.* 2001; 75(1): 46–52.

25. Giudice L.C.: Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20(2): 235–244.

26. Fornes R., Ormazabal P., Rosas C. i wsp.: Changes in the expression of insulin signaling pathway molecules in endometria from polycystic ovary syndrome women with or without hyperinsulinemia. *Mol. Med.* 2010; 16: 129–136.

27. Webber L.J., Stubbs S., Stark J. i wsp.: Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003; 362(9389): 1017–1021.

28. Maciel G.A.R., Baracat E.C., Benda J.O.A. i wsp.: Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(11): 5321–5327.

29. Das M., Djahanbakhch O., Hacıhanefioglu B. i wsp.: Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(3): 881–887.

30. Webber L.J., Stubbs S., Stark J. i wsp.: Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(5): 1975.

31. Bayrak A., Terbell H., Urwitz-Lane R. i wsp.: Acute effects of metformin therapy include improvement of insulin resistance and ovarian morphology. *Fertil Steril.* 2007; 87(4): 870–875.

32. Qin J.Z., Pang L.H., Li M.J. i wsp.: Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11: 56.

33. Gill L., Mackey S.: Obstetrician-Gynecologists' Strategies for Patient Initiation and Maintenance of Antiobesity Treatment with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Journal of women's health* 2021.

34. Tian D., Chen W., Xu Q. i wsp.: Liraglutide monotherapy and add on therapy on obese women with polycystic ovarian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Medica* 2021.

35. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. i wsp.: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 11–22.

36. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. i wsp.: Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 687–699.

Liraglutyd w aspekcie działania nefroprotektynego

prof. dr hab. n. med. Michał Holecki

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych SUM w Katowicach

Otyłość a nerki

Problem nefropatii związanej z otyłością po raz pierwszy poruszył Weisinger ponad 30 lat temu [1]. Opisał on występowanie zespołu nerczycowego na tle szklawiejącego segmentalnego zapalenia kłębuszków nerkowych (FSGS) u pacjentów z otyłością. Następnie Praga i wsp. opisali zmiany o charakterze glomerulomegalii i białkomocz, jaki towarzyszył otyłości [2].

Obserwowane zaburzenia hemodynamiczne u chorych na otyłość wiązały się ze zwiększeniem objętości osocza, co się przekłada na zwiększony rzut serca oraz zmniejszony opór obwodowy. Otyłości towarzyszą zwiększony przepływ krwi przez nerki oraz zwiększona filtracja kłębuszkowa (GFR) spowodowana rozszerzeniem naczyń doprowadzających kłębuszka nerkowego. Istnieje kilka przyczyn tego zjawiska. Należy do nich zwiększona resorpcja sodu w ramieniu wstępującym pętli Henlego spowodowana aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i współczulnego układu nerwowego oraz hiperinsulinemią. Zwiększona resorpcja sodu powoduje jego zwiększone stężenie w obrębie płamki gęstej. To z kolei, na zasadzie sprzężenia cewkowo-kłębuszkowego, doprowadza do wazodylatacji tętniczki doprowadzającej. Obecność powyższych zaburzeń stwierdzono najpierw w badaniach eksperymentalnych, a następnie potwierdzono w badaniach u chorych na otyłość bez nadciśnienia tętniczego i cukrzycy [3].

Zwiększony przepływ nerkowy jest zjawiskiem bardzo niekorzystnym. Powoduje większą przepuszczalność błony filtracyjnej oraz uszkodzenie śródbłonna naczyniowego.

W obrębie kłębuszka obserwuje się pogrubienie błony podstawnej, rozplem mezangium oraz spłaszczenie i zanik wyrostków stopowatych podocytów. Przenikające przez uszkodzoną błonę filtracyjną cząsteczki, takie jak lipidy i białka, nasilają procesy włóknienia mięszu nerki poprzez aktywację cytokin. Uszkodzony śródbłonek nabiera właściwości prozapalnych i prokoagulacyjnych. Powyższe procesy prowadzą do stwardnienia kłębuszków nerkowych i w konsekwencji do przewlekłej niewydolności nerek [4]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że hiperfiltracja (>140 ml/min) jest głównym czynnikiem sprawczym stwardnienia włósniczek. U osób z prawidłową masą ciała jest obserwowana w około 7% przypadków (najczęściej podczas ciąży, w której jest zjawiskiem fizjologicznym), natomiast u chorych z nadwagą i otyłych odpowiednio w 14,8 i 27% przypadków [5].

Agoniści receptora GLP-1 stanowią grupę leków hipoglikemizujących, w przypadku których wykazano ich potencjalny wpływ nefroprotektyni. Pierwsze dowody na występowanie tego efektu pochodzą z badań klinicznych dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej, w których zdarzenia nerkowe stanowiły drugorzędowy punkt końcowy [6–8]. Kolejnych danych dostar-

czyły badania ukierunkowane na grupę chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek [9,10]. Najnowsze dane dotyczące nefroprotekcijnego wpływu liraglutytu pochodzą z 7-letniej retrospektywnej analizy, w której wykazano, że lek ten spowalnia roczny ubytek GFR, co szczególnie dobrze widać u chorych z już upośledzoną czynnością nerek (w stadium G3) [11].

Wpływ nefroprotekcyny liraglutytu w badaniach klinicznych

Poniżej przedstawiono wyniki wybranych badań dotyczących stosowania liraglutytu.

W badaniu LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial) stosowanie liraglutytu w grupie 4668 chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 22%) oraz zdarzeń nerkowych (o 22%), a także ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (o 15%) [6]. Średni czas obserwacji w tym badaniu wynosił 3,8 roku. Analiza *post hoc* [7] badania LEADER wykazała, że liraglutyd zmniejszył ryzyko zdarzeń nerkowych (obejmujących przetrwałą makroalbuminurię, zmniejszenie GFR $<45\text{ ml/min}$ oraz podwojenie kreatyniny) o 22%. Ponadto autorzy badania stwierdzili zmniejszenie albuminurii (UACR) o 17% oraz 26% redukcję makroalbuminurii *de novo*.

W analizie *post hoc* Mann i wsp. wykazali bezpieczeństwo liraglutytu u chorych na przewlekłą chorobę nerek, w tym w stadium G4 (eGFR $<30\text{ ml/min/1,73 m}^2$) [12]. Powyższa analiza dowiodła, że liraglutyd, którego farmakokinetyka jest w niewielkim stopniu zależna od czynności nerek, należy do niewielu leków hipoglikemizujących, które z powodzeniem można wykorzystać w leczeniu chorych z istotnie upośledzoną czynnością nerek bez modyfikacji dawki.

Badanie LIRA-RENAL (Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glu-

cose-Lowering Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment) przeprowadzono w grupie 279 chorych na cukrzycę typu 2 (HbA1c 7–10%; BMI 20–45 kg/m²) z umiarkowanie upośledzoną czynnością nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73m²) [10]. Chorzy ci otrzymywali liraglutyd w dawce 1,8 mg lub placebo przez 26 tygodni. Po zakończeniu badania u leczonych liraglutylem odnotowano zmniejszenie UACR o 17%, stabilną czynność nerek, większy ubytek masy ciała oraz lepszą kontrolę glikemii bez ryzyka hipoglikemii.

W badaniu de Lucasa i wsp., w którym stosowano liraglutyd w dawce 1,8 mg przez 12 miesięcy u chorych na otyłość i cukrzycę typu 2 oraz przewlekłą chorobę nerek w stadium G3b (eGFR 30–44 ml/min/1,73m²), autorzy wykazali poprawę czynności nerek (zwiększenie filtracji o 5,4 ml) oraz zmniejszenie białkomoczu o 54% [13].

W retrospektywnej analizie Osoniego i wsp., obejmującej 568 chorych na cukrzycę typu 2, wykazano, że liraglutyd spowalnia szybkość ubytku GFR o $-1,45 \pm 4,3\text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ [11]. Co ciekawe, istotną korzyść odnosili chorzy z wyjściowym upośledzeniem czynności nerek w stopniu G3 (30–59 ml/min/1,73 m²), a największą chorzy z eGFR $<45\text{ ml/min/1,73 m}^2$. W tej grupie wpływ na tempo ubytku GFR był najbardziej wyrażony. Dodatkowo autorzy obserwowali istotne zmniejszenie UACR, odsetka HbA1c, masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego.

Potencjalne mechanizmy nefroprotekcjne agonistów receptora GLP-1

Dokładne mechanizmy odpowiadające za działanie nefroprotekcjne agonistów receptora GLP-1 nie są w pełni poznane. W największym skrócie można powiedzieć, że mechanizm ten opiera się na działaniach hemodynamicznych, to jest zmniejszeniu hiperfiltracji i hiperperfuzji

kłębuszka nerkowego oraz zmniejszeniu UACR. Powyższy mechanizm polega na hamowaniu zwrotnego wchłaniania sodu i zwiększeniu natriurezy. Zwiększony ładunek sodu w okolicach płamki gęstej aktywuje tzw. sprzężenie cewkowo-kłębuszkowe, dzięki któremu dochodzi do obkurczenia tętniczki doprowadzającej. Jej zwężenie przekłada się na przejściowe zmniejszenie GFR oraz ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. W efekcie tych zmian UACR ulega zmniejszeniu [14]. Jak wiadomo, albuminuria należy do czynników ryzyka nie tylko zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również progresji przewlekłej choroby nerek. W porównaniu z populacją ogólną, wraz z narastającym białkomoczem wynoszącym średnio 30–300 mg/g, 800 mg/d oraz 3000 mg/d ubytek GFR wynosi odpowiednio 4; $5,2 \pm 4,1$ oraz $10 \pm 2,5$ ml/min/rok [15–17]. W ostatnim przypadku, gdy wyjściowa wielkość GFR u hipotetycznego chorego wynosi około 60 ml/min/1,73m², wydaje się, że po około 4–5 lat będzie on wymagał leczenia nerkozastępczego. Bez interwencji terapeutycznej progresję białkomoczu obserwuje się u około 70–90% chorych, a pogorszenie czynności nerek z rozwojem ich schyłkowej niewydolności – u 10–30% [1,18,19]. Potencjalne mechanizmy nefroprotektoryjne agonistów receptora GLP-1 są jednak bardziej skomplikowane; można je podzielić na bezpośrednie i pośrednie. Do tych pierwszych zalicza się opisaną powyżej stymulację natriurezy, co aktywuje sprzężenie cewkowo-kłębuszkowe (tym samym doprowadzając do obkurczenia tętniczki doprowadzającej), aktywację szlaków sygnałowych cAMP/PKA, hamowanie układu RAA, włóknienia, ochronę przed hipoksją, wazodylację naczyń zależną od śródbłonna. Pośredni wpływ nefroprotektoryjny wynika m.in. z poprawy kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego, insulino-wrażliwości, redukcji masy ciała i zmniejszonej absorpcji lipidów [20]. Mechanizmy, o których mowa, zmniejszają jednocześnie ryzyko

wystąpienia cukrzycy, która jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek.

Podsumowując: na podstawie dostępnych wyników badań można twierdzić, że liraglutyd jest bezpieczny i dobrze tolerowany u chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek, a jego zastosowanie wiąże się z hamowaniem progresji przewlekłej choroby nerek i zmniejszeniem białkomoczu. Wydaje się, że pacjenci z otyłością bez cukrzycy mogą odnieść podobne korzyści.

Uwaga praktyczna

U chorych stosujących liraglutyd, podobnie jak i w przypadku innych agonistów receptora GLP-1, można obserwować przejściowe zmniejszenie GFR, a tym samym nieznaczne zwiększenie stężenia kreatyniny. To pozorne „działanie niepożądane” jest głównym mechanizmem nefroprotektoryjnym, który szczegółowo omówiono już wcześniej. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia u chorego mogą wystąpić objawy niepożądane ze strony żołądka i jelit oraz spowodowane tym odwodnienie. Chorych leczonych liraglutylem należy o tym ryzyku poinformować, ponieważ to odwodnienie, nałożone na przejściowo zmniejszone GFR, nie zaś liraglutyd *per se*, może spowodować ostre przednerkowe uszkodzenie nerek. Podczas stosowania liraglutylu należy więc pamiętać o adekwatnym nawodnieniu.

Piśmiennictwo

1. Weisinger J., Kempson R., Eldridge F. i wsp.: The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann. Intern. Med.* 1974; 81: 440–447.
2. Praga M., Hernandez E., Morales E. i wsp.: Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *NDT* 2001; 16: 1790–1798.
3. Chagnac A., Weinstein T., Korzets A. i wsp.: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000; 278: F817–F822.
4. D'Agati V., Chagnac A., Vries A. i wsp.: Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12: 453–471.
5. Wuerzner G., Pruijm M., Maillard M. i wsp.: Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: cross-sectional study in an African population. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 303–312.
6. Marso S., Daniels G., Brown-Frandsen K. i wsp.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2016; 375: 311–322.

7. Marso S., Bain S., Consoli A. i wsp.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2016; 375: 1834–1844.

8. Gerstein H., Colhoun H., Dagenais G. i wsp.: Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131–138.

9. Mann J., Orset D., Brown-Frandsen K. i wsp.: Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2017; 377: 839–848.

10. Davies M., Bain S., Atkin S. i wsp.: Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 222–230.

11. Osonoi T., Saito M., Osonoi Y. i wsp.: Liraglutide improves estimated glomerular filtration rate slopes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: a 7-year retrospective analysis. *Diabetes Technol. Ther.* 2020; 22: 828–834.

12. Mann J., Fonseca V., Poulter N. i wsp.: Safety of liraglutide in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *CJASN* 2020; 15: 465–473.

13. De Lucas M., Bueno B., Sierra J.: Liraglutide preserves renal function in overweight diabetic patients with stage 3 chronic kidney disease. *EJIN* 2017; 44: e28–e29.

14. Greco E., Russo G., Giandalia A. i wsp.: GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina* 2019; 55: 223.

15. Remuzzi G., Macia M., Ruggenenti P.: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (supl. 2): 90–97.

16. Dwyer J., Parving H.H., Hunsicker L. i wsp.: Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND Study. *Cardiorenal. Med.* 2012; 2: 1–10.

17. Porter A.: Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN Study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. *Lancet* 1997; 350: 736.

18. Kambham N., Markowitz G., Valeri A. i wsp.: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59:1498–1509.

19. Tsuboi N., Koike K., Hirano K. i wsp.: Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17: 379–385.

20. Lytwyn Y., Bjornstad P., Raalte D. i wsp.: The new biology of diabetic kidney disease – mechanisms and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2020; 41: 202–231.

Liraglutyd – przydatność w psychiatrii

prof. dr hab. n. med. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Otyłość a zaburzenia psychiczne

Istnieje wiele potencjalnych związków pomiędzy otyłością a zaburzeniami psychicznymi. Związki te są wielopłaszczyznowe, obejmują nie tylko mechanizmy psychologiczne, ale też wspólne podłoże genetyczne, zaburzenia hormonalne, autoimmunologiczne i procesy zapalne.

Ostatnio w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej danych na temat uzależnienia od jedzenia i jedzenia emocjonalnego. Zjawiska te wpływają na planowanie terapii otyłości, która jako leczenie kompleksowe powinna obejmować interwencje psychologiczne, a niekiedy też psychofarmakologiczne.

Otyłość i cukrzyca są jednocześnie czynnikami ryzyka i konsekwencją zaburzeń psychicznych. Ponadto niektóre zaburzenia psychiatryczne poprzez wspólne podłoże patofizjologiczne wiążą się z otyłością (m.in. depresja, schizofrenia, choroba Alzheimera), a dodatkowym czynnikiem ryzyka otyłości może być styl życia pacjentów i leczenie farmakologiczne (co ma szczególne znaczenie np. w schizofrenii). Zaburzenia odżywiania, a zwłaszcza napadowe objadanie się (*binge eating disorder* – BED), mogą również prowadzić do otyłości.

Agoniści receptora GLP-1 – np. liraglutyd – są stosowane w leczeniu otyłości i cukrzycy. Badania przedkliniczne potwierdzają, że liraglutyd działa na ośrodkowy układ nerwowy, wpływa

na neurogenezę, zapobiega apoptozie i oksydacji. Oprócz powodowania spadku masy ciała, liraglutyd może działać ośrodkowo, poprawiając funkcje poznawcze i zapobiegając ich dalszemu pogorszeniu, a dodatkowo – może działać np. na nastrój. W związku z powyższym istnieją poważne podstawy do tego, aby badać możliwości zastosowania liraglutynu w terapii zaburzeń psychicznych [1].

Zaburzenia nastroju, cukrzyca i otyłość i/lub nadwaga – zastosowanie liraglutynu

Niewątpliwie istnieją wzajemne związki między otyłością a depresją i zaburzeniami lękowymi. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby osób chorujących na otyłość, w tym dzieci i młodzieży. Jednocześnie wzrasta częstotliwość występowania depresji i zaburzeń lękowych – u około 5% populacji (a nawet wg niektórych danych do 15%) stwierdza się objawy depresji, a u około 4% – lęku; co więcej, zaburzenia te często współwystępują. Istnieją niewątpliwie epidemiologiczne dowody na związki między depresją a otyłością: depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wzrostu masy ciała i otyłością, która z kolei stanowi czynnik ryzyka depresji. Jednym z podstawowych objawów depresji może też być lęk [2].

Zaburzenia te są ze sobą powiązane na różnych poziomach, tworząc błędne koło wzajem-

nego wzmacniania poprzez zaburzenia adaptacji fizjologicznej. Ryzyko ich współwystępowania wzrasta wraz ze wskaźnikiem masy ciała. Innym czynnikiem ryzyka jest płeć żeńska. Ponadto ryzyko otyłości zwiększa nie tylko depresja jednobiegunowa, ale też choroba dwubiegunowa (ChAD). Badania wykazały, że wzajemne związki widoczne są już w dzieciństwie. Depresja we wczesnej adolescencji była związana z większym ryzykiem późniejszej otyłości, a otyłość, zwłaszcza w okresie późnej adolescencji, wiązała się z większą szansą wystąpienia depresji w dorosłości. Jedno z ostatnich badań wykazało U-kształtną korelację pomiędzy masą ciała a depresją, z większą częstością występowania depresji u osób z niedowagą i otyłych [3].

Związek depresji i otyłości jest wieloczynnikowy i kompleksowy, dotyczy nie tylko aspektów behawioralnych i psychologicznych, ale także obejmuje wspólne mechanizmy biologiczne – na różnych poziomach: genetycznym, hormonalnym, immunologicznym, zapalnym, metabolicznym i związanych z bakteryjną florą jelitową [2].

W depresji obserwuje się również zwiększone o 37% ryzyko wystąpienia cukrzycy, a u osób chorujących na cukrzycę stwierdza się częstotliwość występowania depresji w zakresie 11–30%.

Obserwuje się dwukierunkowe związki cukrzycy i depresji związane prawdopodobnie z insulinoopornością – w mózgu receptory insulinowe znajdują się w obszarach związanych z regulacją emocji – jak np. jądro półleżące, ciało migdałowe czy brzuszne obszary nakrywki.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że pobudzenie receptorów insulinowych w astrocytach powoduje objawy lęku i depresji. W cukrzycy obserwuje się neurodegenerację, zaburzenia neurogenezy i plastyczności synaptycznej. Insulina wpływa też na układ podwzgórze–przysadka–nadnercza (oś HPA) i zwiększenie stężenia kortyzolu, a cukrzyca jako taka wią-

że się ze stanem zapalnym organizmu i w konsekwencji – ryzykiem depresji.

Czynnik neuroprotektynny (BDNF) ma znaczenie dla neurobiologii depresji i patofizjologii cukrzycy, a jego poziom jest statystycznie obniżony w obu chorobach [1].

Z punktu widzenia poznawczego i psychospołecznego otyłość może poważnie wpłynąć na obraz swojej osoby, uruchamiając procesy samodevaluacji, izolacji społecznej, wykluczenia i stygmatyzacji społecznej, szczególnie kiedy otyłość nie jest powszechna w sieci społecznej, do której dana osoba należy. Promuje to wystąpienie objawów depresyjnych, zwłaszcza w kontekście wysokich oczekiwań społecznych i standardów urody. Z drugiej strony, objawy depresyjne nasilają problem nadwagi i otyłości poprzez mało aktywny styl życia, nadużywanie alkoholu i niezdrową dietę. Czynniki psychologiczne mają tu duże znaczenie – występuje zjawisko tzw. emocjonalnego jedzenia, polegającego na objadaniu się w odpowiedzi na negatywne bodźce emocjonalne. Ma to związek zarówno z depresją, jak i otyłością.

Ponadto preferencje żywieniowe zmieniają się w okresach stresu i/lub depresji. Badania potwierdzają korelację pomiędzy objawami depresji a konsumpcją wysokokalorycznego jedzenia, bogatego w węglowodany, np. ciastka, przekąski i tzw. fast food. Węglowodany faktycznie mogą czasowo wpłynąć na poprawę nastroju, ponieważ ich spożywanie aktywuje układ opioidowy w mózgu i powoduje reakcję przyjemności, stymuluje też układ serotoninergiczny m.in. przez zwiększoną podaż tryptofanu [2].

W depresji leczenie otyłości jest jeszcze bardziej skomplikowane niż u osób bez depresji, stosowanie leków powinno być ostrożne i poprzedzone dokładnym wywiadem dotyczącym stanu psychicznego pacjentów, a także ewentualnym stosowaniem psychoterapii. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat skuteczno-

ści liraglutytu w leczeniu otyłości u chorych na depresję. W jednym badaniu u pacjentów z depresją jednobiegunową i ChAD (nie podano, czy byli w stanie depresji, manii czy eutymii) potwierdzono skuteczność liraglutytu w obniżeniu masy ciała (nawet do 10%) w ciągu 6 miesięcy; część z pacjentów przyjmowała leki przeciwpsychotyczne II generacji [4]. W innym badaniu analizowano wpływ liraglutytu na funkcje poznawcze 19 pacjentów z zaburzeniami nastroju (depresja i ChAD, pacjenci przyjmowali standardowe leczenie psychotropowe) i stwierdzono poprawę w tym zakresie po 4 tygodniach; nie podawano danych dotyczących innych parametrów [5]. W innej publikacji dotyczącej tego samego zespołu w tej samej grupie wykazano znaczący spadek masy ciała, a także wzrost objętości niektórych obszarów mózgu, przede wszystkim w korze czołowej, co korelowało z poprawą funkcji poznawczych [6]. Natomiast w badaniach na zwierzętach wykazano, że liraglutyd może korzystnie wpływać na zachowania depresyjne lub lękowe, prawdopodobnie poprzez działanie na neuroplastyczność w obrębie hipokampa [7]. Biorąc pod uwagę wzajemne związki pomiędzy cukrzycą/otyłością a zaburzeniami nastroju, analogi GLP-1, w tym liraglutyd, mogą mieć nawet zastosowanie jako środki przeciwdepresyjne [8].

Zalecenia Kanadyjskiego Zespołu Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lęku (CANMAT) obejmują staranną ocenę ryzyka otyłości i towarzyszących zaburzeń, w tym właściwą farmakoterapię [9]. Dane z piśmiennictwa sugerują, że liraglutyd może być interesującą alternatywą w leczeniu otyłości u chorych na depresję.

Liraglutyd i otyłość u chorych na schizofrenię

Chorzy na schizofrenię są podatni na choroby somatyczne, co powoduje, że ich oczekiwana długość życia jest około 20 lat krótsza niż w po-

pulacji ogólnej. Spośród schorzeń somatycznych występujących u chorych na schizofrenię do najczęstszych należą zaburzenia metaboliczne i choroby układu sercowo-naczyniowego. Rutynowa ocena ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię zalecana jest w celu wczesnego wykrywania zaburzeń metabolicznych oraz monitorowania bezpieczeństwa leczenia przeciwpsychotycznego pod kątem powikłań metabolicznych [10].

Cukrzyca występuje 2,5 razy częściej u chorych na schizofrenię. Zjawisko to obserwowano nawet przed erą leków przeciwpsychotycznych – prawdopodobnie obie choroby mają wspólne podłoże genetyczne. Podobne dane dotyczą otyłości. I tym przypadku obie choroby może łączyć podłoże genetyczne – mogą to być m.in. geny związane z działaniem leptyny, insuliny oraz metabolizmem glukozy.

U chorych na schizofrenię, którzy jeszcze nie otrzymywali leków przeciwpsychotycznych, może występować insulinooporność, która prowadzi do zaburzeń lipidowych oraz wzrostu masy ciała. U nieleczonych chorych na schizofrenię obserwuje się zwiększone stężenie insuliny i/lub insulinooporność, co może mieć związek z zaburzeniami osi HPA i przewlekłym stanem zapalnym, który obserwuje się również w przypadku schizofrenii [11].

Uwaga praktyczna

Chorzy na schizofrenię, często z powodu objawów choroby, zarówno pozytywnych – tzn. urojeń, np. prześladowczych, podejrzliwości (np. wobec innych lekarzy oprócz prowadzącego psychiatry), jak i negatywnych (wycofanie społeczne, apatia), nie stosują się do zaleceń lekarskich. Ponadto prowadzą mało aktywny, niezdrowy tryb życia, nadużywają alkoholu, są uzależnieni od nikotyny, nie stosują zdrowej diety. Wpływają na to również zaburzenia funkcji poznawczych, impulsywność oraz dysregulacja emocjonalna [10].

Leki przeciwpsychotyczne, szczególnie tzw. leki II generacji, mogą powodować zwiększenie masy ciała, średnio o około 10–12% w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia. Jest to widoczne zwłaszcza u osób z otyłością i młodych kobiet. Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych, wpływający nie tylko na stan psychiczny, ale i na przyrost masy ciała, polega przede wszystkim na ośrodkowym blokowaniu receptorów dopaminergicznych D2, histaminowych H1, serotoninergetycznych 5-HT2A i 5-HT2C, α 1-adrenergicznych, a także muskarynowych (najczęściej M1 i M3). Działanie to powoduje głównie zwiększenie uczucia głodu i w konsekwencji przyrost masy ciała. Wzrost uczucia głodu i zahamowanie uczucia sytości odbywa się przede wszystkim w podwzgórzu i innych strukturach limbicznych. Obserwuje się także bezpośrednie, obwodowe działanie leków przeciwpsychotycznych na receptory zlokalizowane w komórkach wątroby, trzustki i mięśni, co powoduje m.in. zaburzenia metabolizmu lipidów, zaburzone wydzielanie insuliny i w konsekwencji insulinooporność. Niektóre leki, których przyjmowanie wiąże się z największym potencjałem przyrostu masy ciała, działają również poprzez dysregulację metabolizmu lipidów w tkance tłuszczowej. Inne mechanizmy to m.in. stres oksydacyjny, zaburzenia uwalniania greliny i leptyny oraz dysfunkcja układu autonomicznego [10,12,13].

Należy pamiętać, że otyłość w schizofrenii może być „pierwotna” i niezależna od leczenia przeciwpsychotycznego, które dodatkowo nasila to zjawisko.

W piśmiennictwie pojawiają się badania dotyczące skuteczności liraglutytu w terapii chorych na schizofrenię leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym olanzapiną i kłozapiną. W badaniach u pacjentów ze schizofrenią i w stanie przedcukrzycowym, z otyłością lub z nadwagą, do leczenia przeciwpsychotyczne-

go (kłozapina, olanzapina) dołączono liraglutyd i stwierdzono poprawę wskaźników tolerancji glukozy oraz wskaźników kardiometabolicznych, a także zmniejszenie masy ciała. Liraglutyd okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany – z objawów niepożądanych obserwowano głównie nudności (o charakterze przejściowym) [14,15,16]. Metaanaliza badań obejmujących chorych na schizofrenię i dotyczących agonistów receptora GLP-1 potwierdziła skuteczność liraglutytu i eksenatytu w redukcji ryzyka metabolicznego [17].

Podsumowując: w przypadku ryzyka powikłań w otyłości występującej u chorych na schizofrenię, niezależnie od przyczyn i patofizjologii, terapia liraglutydem może się okazać korzystnym wyborem [14].

Należy jednak pamiętać, że liczba badań dotyczących zastosowania liraglutytu u osób z otyłością wtórną, leczonych preparatami mogącymi powodować przyrost masy ciała, jest niewielka i zgodnie z ChPL nie zaleca się stosowania preparatu Saxenda u tych pacjentów.

Inne potencjalne zastosowania liraglutytu w psychiatrii: zaburzenia odżywiania, uzależnienia od środków psychoaktywnych

Zaburzenia odżywiania

Ostatnio w nowej klasyfikacji ICD 11 pojawiło się rozpoznanie zaburzenia z napadami obżarania się – BED – którego rozpowszechnienie wynosi 3–7% i jest większe niż innych zaburzeń odżywiania. Częstość występowania BED w ciągu całego życia wśród kobiet wynosi 3,5%, a u mężczyzn 2%. Mężczyźni znacznie częściej przejawiają skłonności do przejadania się, a u kobiet częściej obserwuje się poczucie utraty kontroli nad jedzeniem.

BED jest zazwyczaj związane z otyłością, a rozpoznanie m.in. tym różni się od rozpoznania bulimii czyli żarłoczości psychicznej,

że w jego przypadku nie występują kompensacyjne zachowania w celu wyeliminowania spożytych kalorii (np. prowokowanie wymiotów) [18].

Kryteria rozpoznawania BED wg klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-5 obejmują spożycie dużej (obiektywnie) ilości jedzenia i poczucie utraty kontroli nad jedzeniem; 3 taki epizody powinny się pojawić przynajmniej raz w tygodniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Ponadto pacjent powinien spełniać co najmniej 3 kryteria z wymienionych poniżej:

- jedzenie znacznie szybciej niż normalnie
- jedzenie do momentu uczucia nieprzyjemnej pełności
- jedzenie dużej ilości jedzenia bez poczucia głodu fizycznego
- jedzenie w samotności z powodu wstydu przed osobami z otoczenia
- poczucie obrzydzenia do siebie, depresji lub poczucie winy po napadzie objadania się.

Powyższe zachowania powinny powodować poczucie dyskomfortu, przy braku zachowań kompensacyjnych [19, 20].

Do rozpoznania BED wg kryteriów ICD-11, czyli nowej (najprawdopodobniej będzie obowiązywać od 1.01.2023) klasyfikacji chorób wg WHO, konieczne jest spełnienie kilku kryteriów – częstotliwość epizodów objadania się (raz na tydzień), a czas występowania – kilka miesięcy. Napady objadania się polegają na tym, że chory może jeść znacznie więcej nie tylko obiektywnie, ale też subiektywnie – chodzi o takie ilości, które mogą się mieścić w normie, ale subiektywnie są odczuwane jako duże – a także odżywia się inaczej niż zwykle. Dodatkowe kryterium stanowi nie tylko niemożność zaprzestania jedzenia, ale też jego ograniczenia zarówno ilościowego, jak i jakościowego. Cecha najbardziej charakterystyczna to utrata kontroli nad jedzeniem [20].

Aktywacja receptora GLP-1 w brzuszny obszarze hipokampa (CA1) w badaniach przedklinicznych hamowała zachowania związane z jedzeniem poprzez połączenia z przysłankową korą przedczołową. Badania te sugerują, że liraglutyd może być skuteczny w leczeniu BED [1].

W jednym badaniu w grupie pacjentów z BED (44 osoby, 12 tygodni) otyłych, ale bez rozpoznania cukrzycy, stwierdzono poprawę w zakresie wskaźników nasilenia napadowego objadania się, a także redukcję masy ciała i innych wskaźników metabolicznych [21].

Liraglutyd wpływa pozytywnie na nadmierne zainteresowanie jedzeniem i uczucie „lubienia” jedzenia (*food liking*), co może być korzystne w terapii otyłych osób z BED [22]. W piśmiennictwie można znaleźć opis przypadku pacjenta ze spektrum autyzmu i objawami natrętnego objadania się, a także napadowego objadania się, u którego zastosowanie liraglutylu przyniosło znaczącą poprawę w tym zakresie [23].

Leczenie uzależnień

Receptory GLP-1 znajdują się w rejonach mózgu związanych z uzależnieniem, a także układem nagrody (jądro półleżące, brzuszny obszar nakrywki), co spowodowało zainteresowanie badaczy zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 w leczeniu uzależnień. W modelach zwierzęcych liraglutyd okazał się skuteczny w hamowaniu zachowań związanych z uzależnieniem – m.in. od alkoholu, kokainy, amfetaminy i nikotyny [24]. Jest to wstępny, ale obiecujący kierunek badań, biorąc pod uwagę postulowane mechanizmy uzależnienia od jedzenia występujące w przypadku osób otyłych [25].

Bezpieczeństwo terapii liraglutylem u pacjentów psychiatrycznych

Leki stosowane w terapii otyłości poprzez mechanizmy ośrodkowe mogą być związane z po-

tencjalnymi neuropsychiatrycznymi efektami ubocznymi. Metaanaliza badań klinicznych obejmująca grupę ponad 5000 osób wykazała, że liraglutyd nie powoduje tzw. neuropsychiatrycznych działań ubocznych wpływających na nastrój czy myśli samobójcze badanych [26]. Opisywane powyżej badania, dotyczące pacjentów z zaburzeniami nastroju, schizofrenią, zaburzeniami odżywiania itd., potwierdziły bezpieczeństwo liraglutytu w ww. grupach, szczególnie w zakresie ewentualnego wpływu na stan psychiczny.

Przyszłe kierunki badań

Dotychczasowe dane z piśmiennictwa sugerują skuteczność zastosowania liraglutytu w zaburzeniach nastroju poprzez działanie na funkcje poznawcze i zmniejszenie masy ciała. Potrzebne są jednak dalsze badania z randomizacją, obejmujące odrębne grupy chorych na depresję jednobiegunową i ChAD, z nadwagą lub otyłością, cukrzycą lub bez cukrzycy, w zależności od leczenia przeciwdepresyjnego, zaplanowane przede wszystkim w celu oceny ewentualnej poprawy nastroju.

Kolejny ważny kierunek badań to zaburzenia neurodegeneracyjne, zwłaszcza choroba Alzheimera. Ewentualne przyszłe badania powinny koncentrować się nie tylko na poprawie funkcji poznawczych, ale też zachowań społecznych i ogólnego funkcjonowania chorych. Ważne jest zidentyfikowanie potencjalnych mechanizmów działania liraglutytu na funkcje poznawcze – czy jest to bardziej efekt pośredni poprzez kontrolę glikemii i działania przeciwzapalne, czy bezpośredni – poprzez wpływ na neurony [27,28,29,30].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że liraglutyd może redukować efekty udaru niedokrwienego poprzez aktywację procesów antyapoptozy i redukcję szkodliwych efektów wolnych rodników. Ekspresja receptora GLP-1 może wy-

stępować w korze czołowej, potylicznej, podwzgórzu i wzgórzu [31].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że liraglutyd powodował ograniczenie strefy niedokrwienia, zmniejszał deficyty neurologiczne i hiperglikemię spowodowaną przez stres, wykazywał również działanie przeciwko apoptozie, zwiększając ekspresję czynników neurotroficznych (białko Bcl-2 i Bcl-xl; *B-cell lymphoma 2* i *B-cell extra large*) i zmniejszając poziom ekspresji czynników proapoptotycznych (białek Bax i Bad), a także poziom innych czynników zwiększających apoptozę (np. NF- κ B, jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B; ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*, cząsteczka adhezji międzykomórkowej; kaspaza-3). Liraglutyd może wpływać na redukcję wolnych rodników, stabilizować płytkę aterosklerotyczną i przeciwdziałać jej dalszemu rozwojowi. Jeśli chodzi o chorobę Alzheimera, wykazano, że liraglutyd poprzez wiązanie z receptorem GLP-1 i w konsekwencji aktywację ścieżek sygnałowych PI3K/MAPK (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu/ kinaza aktywowana mitogenami) może mieć korzystny wpływ na usuwanie amyloidu β w następstwie zwiększania obecności transporterów amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Poza tym może też wpływać na patologię białka tau, a dodatkowo ma potencjalne właściwości stymulujące komórki macierzyste [30].

Zjawiska te opisywano w badaniach przedklinicznych, co dało podstawy do badań nad zastosowaniem liraglutytu w terapii łagodnych zaburzeń poznawczych i otępienia, w tym w chorobie Alzheimera [31].

Główne zagrożenia

- U pacjentów z zaburzeniami psychicznymi często obserwuje się nadmierną masę ciała; cierpią na nadwagę lub otyłość, z towarzyszącymi wszystkimi konsekwencjami somatycznymi (np. cukrzycą) tego stanu.

- Przyczyny takiego zjawiska są złożone, dwukierunkowe, często zaburzenia te mają wspólne podłoże patofizjologiczne, wynikają także z niezdrowego trybu życia i niewłaściwej diety (często na podłożu problemów psychicznych).
- Liraglutyd znajduje zastosowanie w terapii otyłości u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, w tym z depresją.
- W badaniach klinicznych jak dotąd nie określono skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu stosowanego w celu kontroli masy ciała w otyłości związanej z zaburzeniami odżywiania i wtórnej, spowodowanej stosowaniem innych leków. Przydatność leku w leczeniu otyłości z zaburzeniami odżywiania, w tym przede wszystkim u osób z napadowym objadaniem się potwierdzają dane z piśmiennictwa i nie powinno to stanowić przeciwwskazania przy rozważeniu wszystkich korzyści i ryzyka.
- Podobny dylemat dotyczy schizofrenii – obecnie prowadzone są badania kliniczne u chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną lub klozapiną. Należy pamiętać, że otyłość w schizofrenii niekoniecznie musi się wiązać z farmakoterapią, a problemy somatyczne wynikające z otyłości mogą poważnie skracać długość życia pacjentów. W związku z tym u niektórych chorych na otyłość i schizofrenię można wziąć pod uwagę zastosowanie liraglutylu.
- Przyszłe kierunki badań są bardzo interesujące, szczególnie w aspekcie neuroprotektynowego działania liraglutylu i zastosowania leku w chorobach neurodegeneracyjnych.

Piśmiennictwo

1. Camkurt M.A., Lavagnino L., Zhang X.Y., Teixeira A.L.: Liraglutide for psychiatric disorder: clinical evidence and challenges. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 36.
2. Milano W., Ambrosio P., Carizzone F. i wsp.: Depression and Obesity: Analysis of Common Biomarkers. *Diseases* 2020; 8: 23.

3. Marco P.L., Valerio I.D., de Mola Zanatti C.L., Gonçalves H.: Systematic review: Symptoms of parental depression and anxiety and offspring overweight. *Rev. Saude Publica* 2020; 54: 49.
4. Cuomo A., Bolognesi S., Goracci A. i wsp.: Feasibility, Adherence and Efficacy of Liraglutide treatment in a Sample of Individuals With Mood Disorders and Obesity. *Front Psychiatry* 2019; 9: 782.
5. Mansur R.B., Ahmed J., Cha D.S. i wsp.: Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. *J. Affect. Disord.* 2017; 207: 114–120.
6. Mansur R.B., Zugman A., Ahmed J. i wsp.: Treatment with GLP-1R agonist over four weeks promotes weight loss-moderated changes in frontal-striatal brain structures in individuals with mood disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017; 11: 1153–1162.
7. Weina H., Yuhu N., Christian H. i wsp.: Liraglutide attenuates the depressive- and anxiety-like behaviour in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity. *Brain Res.* 2018; 1694: 55–62.
8. Grigolon R.B., Brietzke E., Mansur R.B. i wsp.: Association between diabetes and mood disorders and the potential use of ant-hyperglycemic agents as antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2019; 95: 109720.
9. McIntyre R.S., Alsuwaidan M., Goldstein B.I. i wsp.: The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann. Clin. Psychiatry* 2012; 24: 69–81.
10. Wichniak A., Dudek D., Heitzman J. i wsp.: Redukcja ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(6): 1191–1218.
11. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M.: Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018; 20: 63–72.
12. Mazereel V., Detraux J., Vancampfort D. i wsp.: Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Frontiers in Endocrinology* 2020; 11: 573479.
13. Larsen J.R., Svensson C.K., Vedtofte L. i wsp.: High prevalence of prediabetes and metabolic abnormalities in overweight or obese schizophrenia patients treated with clozapine or olanzapine. *CNS Spectr.* 2018; 31: 1–12.
14. Larsen J.R., Vedtofte L., Jakobsen M.S.L. i wsp.: Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 719–728.

15. Whicher C.A., Price H.C., Phiri P. i wsp.: Liraglutide and the management of overweight and obesity in people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis: protocol for a pilot trial. *BMC* 2019; 20: 633.
16. Svensson C.K., Larsen J.R., Vedtofte L. i wsp.: One-year follow-up on liraglutide treatment for prediabetes and overweight/obesity in clozapine – or olanzapine – treated patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 39: 26–36.
17. Siskind D., Hahn M., Correll C.U. i wsp.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21: 293–302.
18. Jowik K., Dutkiewicz A., Słopeń A., Tyszkiewicz-Nwafor M.: Wieloaspektowa analiza rozpowszechnienia, czynników etiologicznych, obrazu klinicznego i postępowania terapeutycznego zaburzeń z napadami objadania (Binge Eating Disorder, BED). *Psychiatr. Pol.* 2020; 54(2): 223–238.
19. Galecki P., Szulc A.: *Psychiatria*. Warszawa 2018.
20. Berner L.A., Sysko R., Rebello T.J. i wsp.: Patient descriptions of loss of control and eating episode size interact to influence expert diagnosis of ICD-11 binge-eating disorder. *Journal of Eating Disorders* 2020; 8: 71.
21. Robert S.A., Rohana A.G., Shah S.A. i wsp.: Improvement in binge eating in non-diabetic obese individual after 3 months of treatment with liraglutide – A pilot study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2015; 9: 301–304.
22. Tronieri J.S., Wadden T.A., Walsh O. i wsp.: Effects of Liraglutide on Appetite, Food Preoccupation, and Food Liking: Results of a Randomized Controlled Trial. *Int. J. Obes. (Lond)* 2020; 44(2): 353–361.
23. Jarvinen A., Laine M.K., Tikkanen R., Castren M.L.: Beneficial Effects of GLP-1 Agonist in a Male With Compulsive Food-Related Behavior Associated With Autism. *Pront. Psych.* 2019; 10: 97.
24. Brunchmann A., Thomsen M., Fink-Jensen A.: The effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on substance use disorder (SUD)-related behavioural effects of drugs and alcohol: a systematic review. *Physiol. Behav.* 2019; 206: 232–242.
25. Adams R.A., Sedgmond J., Maizey L. i wsp.: Food Addiction: Implications for the Diagnosis and Treatment of Overeating. *Nutrients* 2019; 11(9): 2086.
26. O'Neill P.M., Aroda V.R., Astruo A. i wsp.: Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19: 1529–1536.
27. Yildirim Simsir I., Soyaltin U.E., Cetinkal S.: Glucagon like peptide-1 (GLP-1) like Alzheimer's disease. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(3): 469–475.
28. Yu C.J., Ma D., Song L.L. i wsp.: The role of GLP-1/GIP receptor agonists in Alzheimer's disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2020; 29: 661–668.
29. Yan W., Pang M., Yu Y. i wsp.: The neuroprotection of liraglutide on diabetic cognitive deficits is associated with improved hippocampal synapses and inhibited neuronal apoptosis. *Life Sci.* 2019; 231: 116566.
30. Wiciński M., Socha M., Malinowski B. i wsp.: Liraglutide and its Neuroprotective Properties – Focus on Possible Biochemical Mechanisms in Alzheimer's Disease and Cerebral Ischemic Events. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1050.
31. Femminella G.D., Frangou E., Love S.B. i wsp.: Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial (ELAD study). *BMC* 2019; 20: 191.

Otyłość a zaburzenia oddychania podczas snu

dr n. med. Maciej Tażbirek

Katedra i Klinika Pneumonologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Zaburzenia oddychania podczas snu (ZOPS) są wprowadzicie częste (dotyczą co najmniej kilku procent populacji), jednak nadal są zbyt rzadko rozpoznawane. Proponowany przez Amerykańską Akademię Snu (American Academy of Sleep Medicine – AASM) dział w ramach trzeciej edycji International Classification of Sleep Disorders z 2014 roku [1] wyróżnia wśród nich bezdech obturacyjny, bezdech centralny oraz hipowentylację i hipoksemię występujące podczas snu. Dodatkowo wyodrębniono objawy dźwiękowe, które mogą występować samodzielnie, jak chrapanie i katatrenia (jęki nocne) (tab.).

Obturacyjny bezdech senny (OBS) podzieleno dodatkowo na OBS dorosłych i dzieci. Jego istotą są powtarzające się wielokrotnie w ciągu nocy (nierzadko kilkaset razy) epizody całkowitego zamknięcia (bezdechy) lub zwężenia (spłylenie oddechu) górnych dróg oddechowych na poziomie gardła przy zachowanej pracy mięśni oddechowych. Towarzyszą temu spadki utlenowania krwi i wzbudzenia, które przyczyniają się do fragmentacji snu (ryc. 1).

Centralny bezdech senny (CBS) charakteryzuje się brakiem stabilności centralnej kontroli napędu oddechu lub utrudnieniem przewodzenia impulsów nerwowych do mięśni oddechowych (ryc. 2). Jest to grupa heterogenna. Jedną z najczęściej spotykanych postaci jest CBS związany z oddychaniem okresowym Cheyne’a i Stokesa, którego obecność nierzadko współ-

Tabela. Podział kliniczny zaburzeń oddychania podczas snu

Obturacyjny bezdech podczas snu

- obturacyjny bezdech senny dorosłych
- obturacyjny bezdech senny dzieci

Centralny bezdech podczas snu

- centralny bezdech senny z oddychaniem okresowym Cheyne’a i Stokesa
- centralny bezdech senny związany z innymi chorobami (bez oddychania okresowego Cheyne’a i Stokesa)
- centralny bezdech senny z oddychaniem okresowym na dużej wysokości
- centralny bezdech senny spowodowany przez leki lub inne substancje
- pierwotny centralny bezdech senny
- pierwotny centralny bezdech senny niemowląt
- pierwotny centralny bezdech senny wcześniaków
- centralny bezdech senny wywołany leczeniem bezdechu

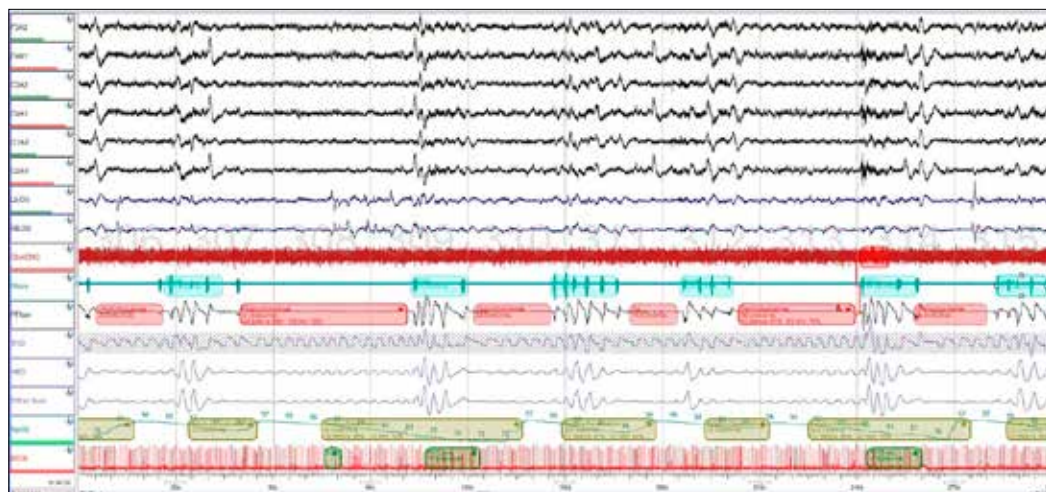
Zespoły hipowentylacji podczas snu

- hipowentylacja u osób z otyłością
- hipowentylacja związana z innymi chorobami
- hipowentylacja spowodowana przez leki lub inne substancje
- zespół wrodzonej hipowentylacji pęcherzykowej
- hipowentylacja spowodowana dysfunkcją podwzgórza u młodych osób otyłych (zespół ROHHAD)
- samoistna centralna hipowentylacja pęcherzykowa

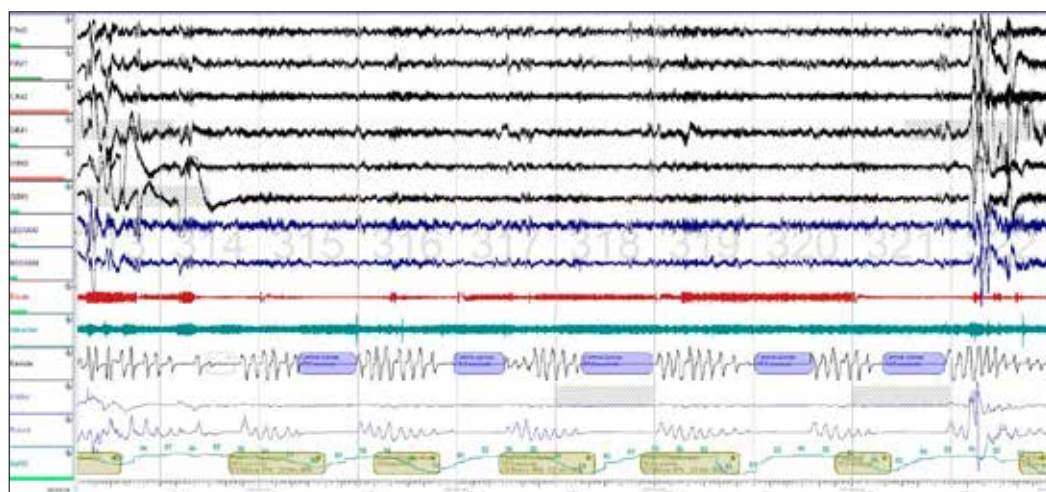
Zespół nocnej hipoksemii

Pojedyncze objawy dźwiękowe podczas snu/ warianty normy

- chrapanie
- katatrenia



Ryc. 1. Fragment zapisu polisomnografii pacjenta z zespołem obturacyjnego bezdechu podczas snu



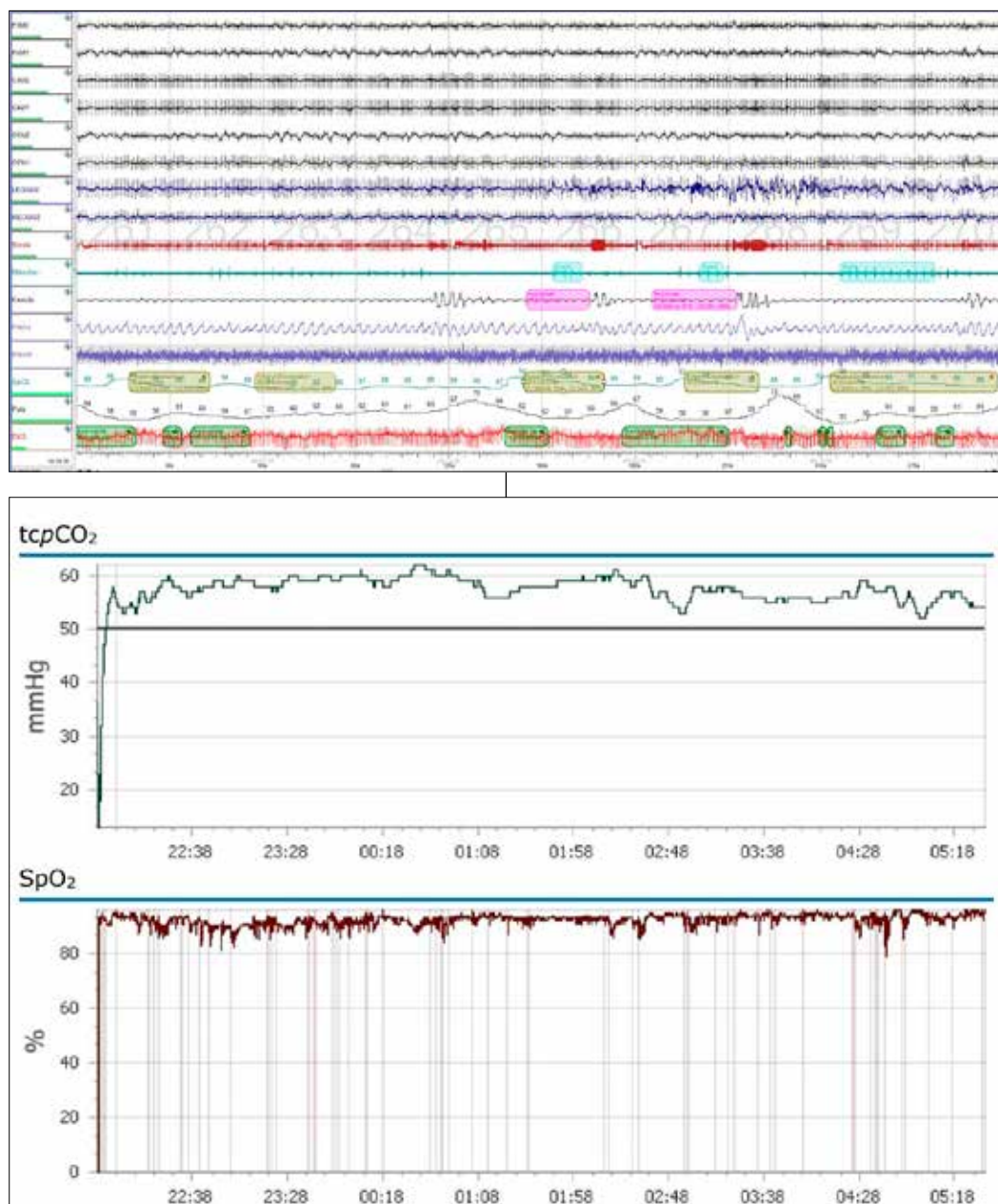
Ryc. 2. Fragment zapisu polisomnografii pacjenta z zespołem centralnego bezdechu podczas snu

występuje z chorobami sercowo-naczyniowymi (niewydolnością krążenia).

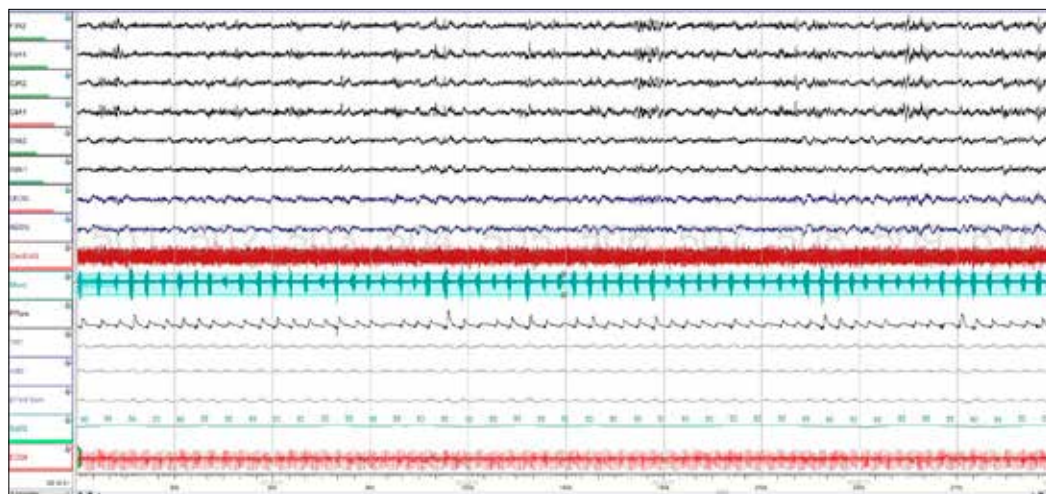
Hipowentylację podczas snu charakteryzuje retencja dwutlenku węgla ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) z towarzyszącą hipoksemią lub bez niej. Najczę-

ściej występuje pod postacią zespołu hipowentylacji otyłych (ZHO) (ryc. 3).

Hipokseミア podczas snu przejawia się okresami co najmniej 5-minutowego obniżenia saturacji hemoglobiny ($\text{SaO}_2 < 88\%$ u dorosłych



Ryc. 3. Fragment zapisu polisomnografii i kapnografii pacjenta z zespołem hipowentylacji otyłych (ZHO)



Ryc. 4. Fragment zapisu polisomnografii pacjenta z chrapaniem pierwotnym

i 90% u dzieci), którym nie towarzyszy hipowentylacja [2]. Chrapanie to dźwięk powodowany przez drgające części miękkie gardła głównie podczas wdechu (ryc. 4). Chrapanie jest pierwotne, jeżeli nie towarzyszą mu inne zdarzenia oddechowe w trakcie snu (konieczność wykluczenia). Katatrenia to monotonna wokaliza w postaci powtarzających się jęków wydechowych podczas snu.

Chociaż istota ZOPS dotyczy oddychania, to jego skutki są wielonarządowe, co powoduje, że stanowią one obszar zainteresowania lekarzy różnych specjalności. Nieleczone obniżają jakość oraz długość życia osób z tymi zaburzeniami. Choroby układu krążenia oraz wypadki komunikacyjne należą do głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności chorych w tej grupie. Dotychczas najlepiej poznano skutki nieleczzonego OBS. Wykazano jego związek zarówno z ostrymi (udar mózgu, zawał serca, nagły zgon podczas snu), jak i przewlekłymi (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) incydentami sercowo-naczynio-

wymi [3]. Zależność między OBS a chorobami sercowo-naczyniowymi jest wynikiem działania licznych, powiązanych ze sobą mechanizmów. Do najlepiej udokumentowanych należą: aktywacja współczulna, dysfunkcja śródbłonna naczyń, stres oksydacyjny, stan zapalny, zwiększona krzepliwość krwi oraz dysregulacja metaboliczna [2,3,5]. Wielokrotne „ratunkowe” wybudzenia przyczyniają się do zaburzenia architektury snu, powodując w ciągu dnia trudną do opanowania senność. Utrzymująca się senność dzienna może prowadzić do zaburzeń kognitywnych (tj. pamięci, czynności wykonawczych, zaburzeń uwagi), wpływając na wzrost ryzyka wypadków komunikacyjnych. Wzrost wypadkowości może także wynikać z zaburzeń nastroju (depresja), stanowiących konsekwencję deprawacji snu, oraz zwiększonego ryzyka ostrych incydentów sercowo-naczyniowych (jak udar mózgu, zawał serca) – w porównaniu z populacją ogólną.

Szczególnie silnie związane z otyłością jako czynnikiem ryzyka są OBS oraz ZHO. Także

wśród osób chrapiących przewagę stanowią osoby z nadwagą i/lub otyłością. U chorych z CBS współwystępowanie otyłości bywa przyczyną pogorszenia jego przebiegu. OBS jest najczęstszym zaburzeniem oddychania podczas snu i drugą po astmie najczęściej występującą chorobą oddychania. Wzrastający w populacji ogólnej odsetek osób z otyłością przyczynia się do jego obecności u 14% mężczyzn i 5% kobiet [4]. W wybranych subpopulacjach, jak w grupie otyłych chorych na cukrzycę typu 2, może występować nawet u $\frac{1}{4}$ badanych. Wydaje się, że związek między otyłością a OBS jest dwukierunkowy. Około 60–70% osób z OBS ma nadwagę, i około 58% przypadków umiarkowanego do ciężkiego OBS wiąże się ze zwiększoną masą ciała [3,19,27]. Przyrost masy o 10% zwiększa ryzyko OBS 6-krotnie. U osób z OBS wzrost lub spadek masy ciała o około 1% wiąże się z 3% wzrostem AHI (wskaźnik AHI definiowany jest jako liczba bezdechów i sptyceń oddychania na godzinę snu) lub jego zmniejszeniem. Konsekwencje zmiany masy ciała są bardziej widoczne u mężczyzn niż u kobiet. Otyłość jest integralnym elementem ZHO. Hipowentylacja jest spowodowana otyłością, jeśli nie można jej przypisać innej przyczyny poza nadmierną masą ciała (jak choroby nerwowo-mięśniowe, zaburzenia budowy klatki piersiowej, choroby obturacyjne dróg oddechowych, patologie naczyń płucnych, idiopatyczne zespoły hipowentylacji pochodzenia centralnego lub wywołane lekami i substancjami psychoaktywnymi). Do jej rozpoznania konieczne jest oprócz potwierdzenia BMI (*body mass index* ≥ 30 kg/m²) wykazanie hiperkapni (w dzień lub w nocy) jako wskaźnika hipowentylacji. Prawdopodobieństwo ZHO rośnie wraz z przyrostem masy ciała. Częstość występowania zespołu w ogólnej populacji szacuje się na 0,3–0,4%, podczas gdy w grupie osób z BMI >35 kg/m² wynosi 31%. Ocenia się, że u 90% chorych z ZHO występuje jednocześnie OBS,

natomiast u 10–20% chorych otyłych z OBS współwystępuje ZHO. Częstość współwystępowania obu tych zespołów wzrasta do 50% u chorych hospitalizowanych z BMI >50 kg/m² [7]. Około 24% kobiet i 40% mężczyzn chrapie, a tendencja ta wzrasta z wiekiem u obu płci [2]. Spożycie alkoholu, leków lub innych substancji, które zmniejszają napięcie mięśni górnych dróg oddechowych, predysponują daną osobę do chrapania. Zmiany anatomiczne przyczyniające się do zmniejszonej drożności górnych dróg oddechowych także zwiększają jego ryzyko. Dostępne dane nie rozstrzygają w sposób jednoznaczny, czy chrapanie pierwotne stanowi wariant normy, czy też jest to problem, który każdorazowo wymaga leczenia. Istnieją przesłanki, że u dzieci może się on wiązać z gorszymi wynikami w nauce. U dorosłych chrapiących bez towarzyszących innych ZOPS można stwierdzić zwiększoną częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych. U kobiet w okresie ciąży wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego. Część pacjentów z otyłością spełnia kryteria diagnostyczne dla więcej niż jednej grupy ZOPS (współwystępowania bezdechu sennego i ZHO czy CBS z OBS). Mandal i wsp. proponują stosowanie wspólnego terminu niewydolności oddechowej związanej z otyłością (*obesity-related respiratory failure* – ORRF), podkreślając znaczenie otyłości w powstawaniu ZOPS [8].

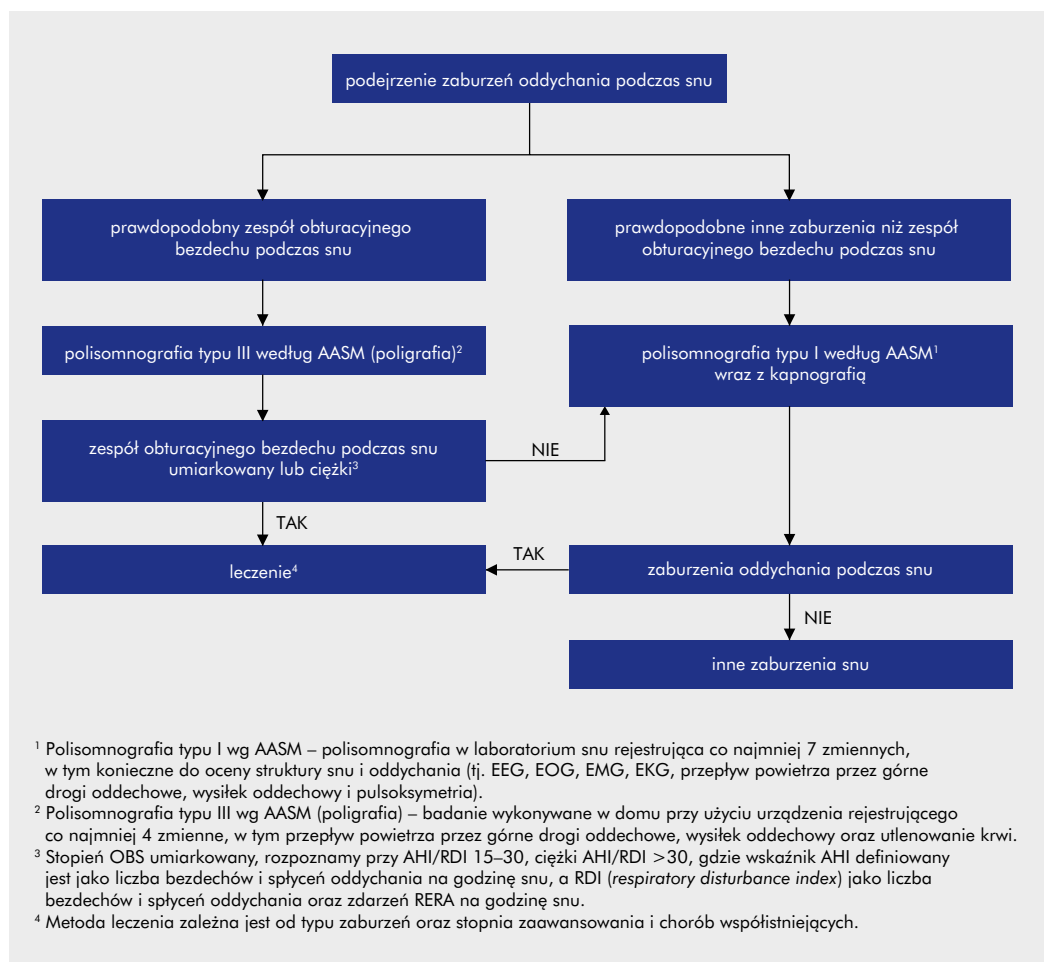
Otyłość poprzez różne mechanizmy przyczynia się do występowania i/lub progresji już istniejących ZOPS. Istotne znaczenie ma rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Umieszczenie jej w obrębie szyi sprzyja zmniejszaniu światła górnych dróg oddechowych. Dlatego jako czynnik ryzyka wskazuje się obwód szyi >43 cm u mężczyzn i >40 cm u kobiet [2,18]. U osób otyłych w pozycji leżącej na wznak efekt grawitacyjny dodatkowo zwiększa ciśnienie wywierane na gardło przez tkanki szyi, co ułatwia jego

zapadnięcie podczas wdechu. Jednocześnie otyłość brzuszna (centralna) zmniejsza ruchomość oddechową przepony i wentylację pęcherzykową, przez co upośledza wymianę gazową w płucach. Zaburzenia wymiany gazowej mogą być większe u mężczyzn niż u kobiet [10]. Wpływ otyłości na poziom mediatorów neurohormonalnych (w tym leptyny) może wpływać na stopień kontroli oddychania. Dyskutowany jest wpływ otyłości na funkcje mięśni oddechowych. Kressa i wsp. wykazali, że osoby z otyłością ołbrzymią w spoczynku zużywają o 16% więcej tlenu w związku z wysiłkiem oddechowym, w porównaniu z grupą kontrolną [11]. Wzrost wysiłku oddechowego u chorych na otyłość, szczególnie w pozycji leżącej na plecach, może się przyczyniać do upośledzenia funkcji mięśni oddechowych.

Złotym standardem w rozpoznawaniu ZOPS jest polisomnografia w laboratorium snu (typ I wg AASM), polegająca na jednoczesowej nadzorowanej rejestracji parametrów pozwalających na ocenę struktury i jakości snu (EEG, EOG, EMG) oraz wykrycie i ocenę jakościową i ilościową ZOPS (przepływ powietrza przez drogi oddechowe, dźwięk chrapania, ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha, wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej). Coraz powszechniej polisomnografię uzupełnia przezskórny pomiar ciśnienia parcjalego dwutlenku węgla, co umożliwia potwierdzenie hipowentylacji w nocy. W wybranych grupach wykorzystywane są urządzenia uproszczone, pozwalające na wykonywanie badań poligraficznych (typ III wg AASM). Propozycję własnego algorytmu diagnostycznego przedstawia rycina 5.

Celem leczenia ZOPS jest eliminacja zarejestrowanych w polisomnografii zdarzeń oddechowych (AHI/RDI) z przywróceniem architektury snu i ustąpieniem objawów klinicznych. Wybór metody terapii zależy od dominującego typu zaburzeń, stopnia zaawansowania i chorób

współistniejących. Do leczenia laryngologicznego kwalifikują się wybrani chorzy z istotnymi nieprawidłowościami anatomicznymi nosa, gardła i języka. Leczenie zabiegowe wykazuje wysoką skuteczność u pacjentów z chrapaniem i/lub OBS o stopniu zaawansowania łagodnym lub umiarkowanym. Dodatkowo ciśnienie w drogach oddechowych (PAP) jest uważane za złoty standard w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego OBS także przy współwystępowaniu ZHO. Istotą leczenia PAP jest utrzymanie drożności górnych dróg oddechowych przez zwiększenie za pomocą sprężarki ciśnienia w drogach oddechowych. Ta forma terapii jest tolerowana przez 40–83% pacjentów, a około 68% z nich po 5 latach nadal ją stosuje [2]. Mimo że większość osób przy odpowiedniej edukacji jest w stanie przestrzegać zaleceń terapeutycznych, to istnieje grupa pacjentów, dla których ta terapia jest niemożliwa do zastosowania. Przyczyniają się do tego: klaustrofobia, objawy niepożądane wynikające z codziennego stosowania, jak suchość błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek i mechaniczne otarcia skóry. Inną dostępną formą terapii są aparaty wewnątrzustne (aparaty wysuwające żuchwę – MAS, aparaty utrzymujące wyciągnięty język TRD), które zalecane są w lekkiej i umiarkowanej postaci OBS, szczególnie gdy leczenie zabiegowe jest przeciwwskazane, a terapia PAP niemożliwa do zastosowania. Wykorzystywane są one również w celu eliminacji chrapania u osób, u których inne metody (interwencje behawioralne, leczenie zabiegowe) są nieskuteczne. Aktualne zalecenia podkreślają, że zastosowanie metod leczenia koncentrujących się na interwencjach opartych na udrożnieniu górnych dróg oddechowych (jak zabiegi laryngologiczne, urządzenia do terapii PAP czy aparaty wewnątrzustne) wymaga u chorych na otyłość uzupełnienia o terapię umożliwiającą normalizację masy i składu ciała. Otyłość jest bowiem silnym, a jednocześnie mo-



Ryc. 5. Algorytm postępowania u chorych z podejrzeniem zaburzeń oddychania podczas snu (ZOPS)

dyfikowalnym czynnikiem ryzyka dla większości ZOPS, a nierzadko jest decydującym czynnikiem powodującym ich występowanie. Wykazano, że utrata masy ciała zmniejsza nasilenie ZOPS, poprawia parametry saturacji krwi i architektury snu, a także jakość życia ocenianą przez samych pacjentów [6,16,17]. Zmiany stylu życia (kontrola jakościowa i ilościowa spożywanego jedzenia i zwiększenie aktywności fizycznej) mogą wystarczyć do opanowania dolegliwości w przypadku chrapania i lekkich postaci ZOPS, a w postaci umiarkowanej i ciężkiej ła-

godzą objawy. Tuomilehto i wsp. [9] wykaza-
li, że u osób z łagodnym OBS zmiana stylu ży-
cia wpływa na redukcję zdarzeń oddechowych.
Także u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim
OBS podczas terapii CPAP zastosowanie die-
ty niskokalorycznej wpłynęło na zmniejszenie
AHI, poprawę nocnej saturacji oraz redukcję
senności w ciągu dnia [15]. W ZHO terapia oty-
łości zajmuje szczególnie ważne miejsce. Reduk-
cja masy ciała poprawia wentylację pęcherzyko-
wą, a u osób ze współistniejącym OBS wpływa
na obniżenie wskaźnika AHI [20]. Utrata masy

ciała o 25–30% może się przyczynić do ustąpienia objawów ZHO [21–23]. Leczenie farmakologiczne wspomaga utratę masy ciała w połączeniu z leczeniem dietetycznym i aktywnością fizyczną. Obecnie wytyczne zalecają rozważenie stosowania leków u chorych na otyłość z ZOPS, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego za pomocą leczenia nefarmakologicznego [18]. U chorych na otyłość II i III stopnia dodatkowo należy rozważyć możliwość leczenia bariatrycznego.

Dane z piśmiennictwa sugerują, że liraglutyd może być skutecznym narzędziem w leczeniu otyłości u osób z ZOPS. Istnieje jednak ograniczona liczba danych dotyczących zastosowania liraglutytu 3,0 mg w tej grupie chorych. W 2016 roku opublikowano badanie z randomizacją, w którym lek zastosowano u otyłych pacjentów i umiarkowanym oraz ciężkim OBS, którzy nie mogli lub nie chcieli stosować terapii PAP [17]. W badaniu wzięło udział 360 uczestników. U większości z nich stwierdzano ciężki OBS (67%). Średnie początkowe AHI wynosiło 49/h. U uczestników z otyłością i umiarkowanym lub ciężkim OBS 32 tygodnie leczenia liraglutylem w dawce 3,0 mg (w połączeniu ze zmianą stylu życia) spowodowało istotne zmniejszenie AHI towarzyszące zmianie masy ciała, w porównaniu z placebo (czyli z samą modyfikacją stylu życia). Większa utrata masy ciała prowadziła do większej poprawy AHI. Ta obserwacja jest zgodna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z OBS. Niezależnie od tego, czy utrata masy ciała była powodowana zmianą stylu życia, farmakoterapią czy zabiegiem chirurgicznym [9,12,13,17] w korzystny sposób wpływała na liczbę ZOPS. Nie wykazano różnic zależnych od płci, wyjściowego BMI ani kategorii ciężkości OBS. U większość uczestników w obu grupach terapeutycznych przeprowadzona interwencja nie wpłynęła na zmianę stopnia kategorii ciężkości OBS. Zaobserwowano jednak, że leczeni li-

raglutylem po zakończeniu badania częściej nie spełniali kryteriów diagnostycznych rozpoznania OBS (5,4% *vs* 1,2%) lub uzyskali zmniejszenie o 50% AHI (31,5% *vs* 21,7%) niż obserwowane w grupie placebo. Badanie to sugeruje, że liraglutyd 3,0 mg w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi może być przydatny jako element kontroli masy ciała w kompleksowym podejściu terapeutycznym do leczenia OBS. Biorąc pod uwagę zakres korzystnych efektów, wydaje się, że liraglutyd 3,0 mg może być również użyteczny w terapii osób już leczonych PAP. W toku realizacji jest badanie mające na celu udowodnienie korzyści ze stosowania liraglutytu w monoterapii lub w połączeniu z CPAP u pacjentów z OBS przez okres 26 tygodni. Ocenia się wpływ tego leku na stopień ciężkości objawów, skład ciała i powikłania kardiometaboliczne [14].

Piśmiennictwo

1. American Academy of Sleep Medicine: International Classification Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Tażbirek M., Pierzchała W. (red.): Zaburzenia oddychania podczas snu w praktyce. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2019
3. Pływaczewski R., Brzecka A., Bielicki P. i wsp.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81(3): 221–258.
4. Peppard PE., Young T., Barnet J.H. i wsp.: Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177: 1006–1014.
5. Tażbirek M., Słowińska L., Skoczyński S., Pierzchała W.: Short-term continuous positive airway pressure therapy reverses the pathological influence of obstructive sleep apnea on blood rheology parameters. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009; 41(4): 241–249.
6. Johansson K., Neovius M., Lagerros Y.T. i wsp.: Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b4609.
7. Piper A.J., Grunstein R.R.: Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 292–298.
8. Mandal S., Hart N.: Respiratory complications of obesity. *Clinical Medicine* 2012; 12 (1): 75–78.

9. Tuomilehto H.P., Seppa J.M., Partinen M.M. i wsp.: Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 320–327.
10. Zavorsky G.S., Hoffman S.L.: Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Obesity Reviews* 2008; 9 (4): 326–339.
11. Kress J.P., Pohlman A.S., Alverdy J., Hall J.B.: The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2)RESP) at rest. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 883–886.
12. Johansson K., Neovius M., Lagerros Y.T. i wsp.: Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b4609.
13. Foster G.D., Borradaile K.E., Sanders M.H. i wsp.: A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1619–1626.
14. Sprung V.S., Kemp J.K., Wilding J.P.H. i wsp.: Randomised, Controlled Multicentre trial of 26 weeks subcutaneous liraglutide (a glucagon-like peptide-1 receptor Agonist), with or without continuous positive airway pressure (CPAP), in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obstructive sleep apnoea (OSA) (ROMANCE): study protocol assessing the effects of weight loss on the apnea-hypnoea index (AHI). *BMJ Open.* 2020; 10(7): e038856.
15. Johansson K., Neovius M., Lagerros Y.T. i wsp.: Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b4609.
16. Tuomilehto H.P., Seppa J.M., Partinen M.M. i wsp.: Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 320–327.
17. Blackman A., Foster G.D., Zammit G. i wsp.: Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity* 2016; 1310–1319
18. Gajewski P. (red.): *Interna Szczeklika* 2020. Wyd.11. Kraków: Medycyna Praktyczna 2020.
19. Pillar G., Shehadeh N.: Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008; 31 (supl. 2): S303–S309.
20. Dabal L.A., Bahammam A.S.: Obesity hypoventilation syndrome. *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4(2): 41–49.
21. Kakazu M.T., Soghier I., Afshar M. i wsp.: Weight loss interventions as treatment of obesity hypoventilation syndrome. A systematic review. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17: 492–502.
22. Mokhlesi B., Masa J.F., Brozek J.L. i wsp.: Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200: e6–24.
23. Ramírez Molina V.R., Masa Jiménez J.F., Gómez de Terreros Caro E.J., Corral Peñafiel J.: Effectiveness of different treatments in obesity hypoventilation syndrome. *Pulmonology* 2020; 26(6): 370–377.

Otyłość i ciąża

prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska

Kierownik Kliniki Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Epidemiologia otyłości u kobiet w ciąży

Otyłość staje się coraz częstszym powikłaniem ciąży i sprzyja wielu powikłaniom matczyno-łożnowym, co stawia grupę ciężarnych wśród najbardziej narażonych na ich wystąpienie. Według WHO liczba zachorowań na otyłość u kobiet w ciąży systematycznie rośnie w ostatnich dziesięcioleciach. W latach 1980–2013 odsetek kobiet z rozpoznaniem nadwagi i otyłości wzrósł z 29,8% (29,3–30,2%) do 38,0% (37,5–38,5%) [1,2,3]. Do oceny nadmiernej masy ciała stosuje się szereg definicji, jednak obecnie najczęściej używa się w tym celu wskaźnika masy ciała (BMI). Wartość BMI 25–29,9 kg/m² oznacza nadwagę, natomiast wartość ≥ 30 kg/m² – otyłość. Pacjentki z BMI > 35 kg/m² należą do grupy z otyłością olbrzymią. Oceniając masę ciała pacjentek, lekarz musi polegać na pomiarach własnych, wykazano bowiem, że kobiety często podają masę ciała niższą o ok. 2,5 kg, a równocześnie mają tendencję do zawyżania swojego wzrostu. Szacuje się, że na nadwagę i otyłość choruje w zależności od populacji badanej 20–40% ciężarnych. Według WHO w 2014 roku na świecie nadwagę zdiagnozowano u 38,9 mln, a otyłość u 14,6 mln kobiet w ciąży. Problem zachorowań na otyłość coraz częściej dotyczy pacjentek z klasy średniej i wyżej niż średnia. W Stanach Zjednoczonych 1/3 ciężarnych to kobiety chore na otyłość (2014 r. 1,1 mln pacjentek). W krajach europejskich odsetek ciężarnych

chorych na otyłość w obecnym dwudziestolecu waha się między 30–7%, podczas gdy w Kanadzie wynosi 22%. Polska należy obecnie do krajów o najniższym odsetku kobiet ciężarnych chorych na otyłość – 25,6%, we Francji natomiast jest to 27,2%, a w Słowenii 27,8%. Wiele starszych badań wskazywało na niski status materialny, spożywanie fast-foodów, a także niski stopień urbanizacji jako na przyczyny rozwoju otyłości w tej grupie pacjentek. Ostatnie lata wskazują, że tendencja ta w wielu krajach ulega zmianie na niekorzyść dużych aglomeracji miejskich. Dobrobyt, duża podaż pożywienia i mała aktywność fizyczna (środki komunikacji miejskiej) czy forma zatrudnienia w miastach to obecnie główne czynniki ryzyka zachorowań na otyłość wśród kobiet w ośrodkach miejskich. Na terenach rolniczych problem ten dotyczy znacząco mniejszej liczby kobiet w wieku rozrodczym [3].

Epidemii otyłości towarzyszy epidemia cukrzycy typu 2. Prowadzi to do coraz wyższego odsetka kobiet ciężarnych chorych na otyłość i cukrzycę typu 2, ale również cukrzycę typu 1. U części tych pacjentek zaburzenia tolerancji węglowodanów są rozpoznawane dopiero w ciąży, jak cukrzyca ciążowa (GDM) lub cukrzyca w ciąży (DIP). Z uwagi na brak jednolitych kryteriów diagnostycznych GDM na świecie trudno jednoznacznie określić częstość jej występowania. W porównaniu z populacją ciężarnych

z prawidłową masą ciała, otyłość I stopnia sprzyja >3,5-krotnie wzrostowi wystąpienia GDM, a otyłość III stopnia (olbrzymia) – >8-krotnie [4,5]. Skłonność ciężarnych chorych na otyłość do rozwoju GDM wynika z faktu, że wielokrotnie insulinooporność rozwija się u nich jeszcze przed ciążą. Ponieważ w celu utrzymania prawidłowych wyników glikemii każda ciężarna musi zwiększyć endogenną syntezę insuliny o 200–250%, wobec zmniejszonej o blisko 50% insulinowrażliwości, nie dziwi fakt, że u ciężarnych chorych na otyłość z powodu upośledzenia tej kompensacji dochodzi do rozwoju zaburzeń tolerancji węglowodanów o różnym stopniu nasilenia [6].

W okresie planowania ciąży w populacji kobiet chorujących na otyłość podkreśla się rolę 3 elementów niezbędnych do zapewnienia powodzenia przyszłej ciąży; są to: (1) zmiana trybu życia (modyfikacja diety, zwiększenie aktywności fizycznej), (2) leczenie farmakologiczne i w razie konieczności (3) leczenie operacyjne.

Fizjologia i patologia ciąży

U zdrowej pacjentki w ciąży następuje wzrost insulinooporności o około 40% w stosunku do okresu przed ciążą, spowodowany głównie gwałtownym wzrostem syntezy hormonów steroidowych, ale głównie laktogenu łożyskowego i cytokin, w tym m.in. TNF- α . Wzrost ich stężenia powoduje zmiany w aktywności receptorów dla insuliny.

We wczesnej ciąży w matczynym metabolizmie dominują procesy anaboliczne, prowadzące do gromadzenia tkanki tłuszczowej, służącej jako materiał energetyczny na potrzeby ciężarnej i szybko rosnącego płodu. Energia przez okres ciąży jest wydatkowana na potrzeby rosnącego płodu, łożyska, macicy i gruczołów piersiowych, a także w celu gromadzenia tłuszczu przez ciężarną i na potrzeby funkcjonowania nowo powstających tkanek.

W okresie ciąży zwiększa się podstawowa przemiana materii, a stopień jej wzrostu zależy zarówno od stanu odżywienia przed ciążą, jak i wzrastania płodu. Im niższe są rezerwy energii u pacjentki przed ciążą, tym mniej zwiększa się podstawowa przemiana materii w ciąży w celu większego zgromadzenia energii na jej potrzeby. Za regulację podstawowej przemiany materii odpowiada prawdopodobnie leptyna. W drugiej połowie ciąży przyrost masy ciała ciężarnej jest uwarunkowany głównie przez wzrastającą masę płodu i łożyska, a także płynu owodniowego [6].

Charakterystyczną cechą ciąży są wspomniane powyżej zmiany wrażliwości na działanie insuliny. W okresie wczesnej ciąży, do około 12.–14. tyg., obserwuje się przejściowy wzrost wrażliwości na insulinę w celu zaopatrzenia zarodka w niezbędną dla jego rozwoju glukozę.

W drugiej połowie ciąży (po 20. tyg.) obserwuje się stopniowo narastającą insulinooporność, z wyraźnym pikiem >24. tygodnia ciąży, spowodowanym gwałtownym wzrostem syntezy hormonów łożyskowych, które należą do silnych czynników antyinsulinowych, w tym szczególnie laktogenu łożyskowego. Do czynników antyinsulinowych, których stężenie rośnie w okresie ciąży, zalicza się również estrogeny, progesteron i szereg adipokin, z których najlepiej poznana jest obecnie leptyna i TNF- α . U zdrowych ciężarnych wrażliwość na działanie insuliny zmniejsza się o około 50–70% w porównaniu z okresem przed ciążą, co powoduje zmianę jej oddziaływania na przemiany metaboliczne w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej. Ta narastająca w czasie ciąży insulinooporność jest u zdrowych ciężarnych kompensowana przez wzrost syntezy insuliny (2,5–3-krotnie pod koniec ciąży), co gwarantuje utrzymanie normoglikemii. Jeśli ciężarna nie jest w stanie syntezować większej ilości insuliny w celu pokonania tych zwiększonych potrzeb, dochodzi do rozwoju GDM [7].

W okresie narastającej insulinooporności metabolizm matczyny przesuwają się w kierunku procesów katabolicznych, zależnych od zapasów lipidowych, często przy ich niedoborze prowadzących do zwiększenia stężenia ciał ketonowych w moczu. Wszystkie te procesy mają zabezpieczyć źródła energii (szczególnie z glukozy i aminokwasów, których transport przez łożysko jest ułatwiony, a także z tłuszczów, które są metabolizowane w łożysku) dla szybko rosnącego płodu. W przebiegu ciąży obserwuje się podwyższoną oksydację lipidów i ciągłe zwiększanie się ich stężenia w krążeniu. Zwiększają się stężenia frakcji VLDL, LDL oraz frakcji HDL-cholesterolu, zawierającej triglicerydy, a także cholesterolu całkowitego. Te zmiany powodują zwiększoną dostępność substratów energetycznych dla płodu.

Należy zwrócić uwagę na bardzo istotny fakt, a mianowicie że insulinowrażliwość jest odwrotnie zależna od stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) w krążeniu ciężarnej. W sytuacji zwiększonego stężenia FFA dochodzi do szeregu zaburzeń w metabolizmie tłuszczów i tak już zmienione w okresie ciąży.

Gromadzenie zapasów lipidów (lipogeneza) w okresie ciąży narasta do około 30. tygodnia ciąży i jest stymulowane przez wzrastające stężenie insuliny, a także estrogeny, progesteron i kortyzol. Po tym okresie zaczyna się, opisywany powyżej, proces kataboliczny, w którym dominują procesy lipolizy i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu. Za ten proces odpowiada syntezowany w coraz wyższych stężeniach laktogen łożyskowy. Na mobilizację zgromadzonych przez ciężarną tłuszczów wpływa zwiększające się zapotrzebowanie na energię rosnącego płodu, a ponadto, jak już wspomniano powyżej, stanowią one alternatywne źródło energii dla matki, pozwalające na oszczędzanie glukozy dla płodu i zaspokojenie potrzeb jej ośrodkowego układu nerwowego.

Podsumowując, należy pamiętać, że adaptacja metaboliczna kobiety do ciąży ma na celu zabezpieczenie potrzeb jej i rosnącego płodu na wypadek nieadekwatnego odżywiania ciężarnej, zmian w jej aktywności fizycznej, a także ewentualnych nieprawidłowości metabolicznych. Fazowość obserwowanych zmian metabolicznych i zmiany stężeń hormonów odpowiedzialnych za metabolizm są tak zaprogramowane, że u zdrowej ciężarnej obserwuje się prawidłowe gromadzenie niezbędnych dla płodu i matki substancji. We wczesnej ciąży energia jest gromadzona („ułatwiony anabolizm”), a następnie glukoza jest przekazywana do płodu („ułatwione głodzenie”). Z uwagi na narastającą insulinooporność ciąży to diabetogenny okres w życiu kobiety. U kobiet ze stwierdzoną przed ciążą insulinoopornością – często obserwowaną u chorych na otyłość – w dużym odsetku dochodzi do rozwoju GDM z powodu niemożności skompensowania zwiększonego zapotrzebowania na insulinę. U ciężarnych chorych na otyłość zmiany związane z insulinoopornością są znacznie poważniejsze ze względu na nasilone procesy zapalne. Obserwuje się większy niż u zdrowych kobiet w ciąży wzrost cytokin zapalnych, mierzony większym wzrostem stężenia TNF- α i CRP (ok. 25–50% u otyłych kobiet w ciąży), leptyny, nawet do 150%, triglicerydów (o ok. 25%) oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL-cholesterolu o 12% w stosunku do szczupłych ciężarnych. Otyłość ciężarnej sprzyja również 2-krotnemu w stosunku do zdrowych ciężarnych wzrostowi ryzyka prozakrzepowego, spowodowanego wyższym w otyłości stężeniem zwłaszcza VIII i IX czynnika krzepnięcia, zmniejszeniem stężenia białka S i zahamowaniem fibrynolizy.

Otyłość a powikłania ciąży

Wbrew obiegowym opiniom otyłość nie jest jedynie problemem estetycznym – doniesienia

wielu autorów pokazują, że ciężarna chorująca na otyłość narażona jest na szereg powikłań, których częstość przewyższa ryzyko w grupach kontrolnych [7,8].

Otyłość i towarzysząca jej insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia są czynnikami indukującymi w wielu wypadkach najnikotą hiperandrogenię, z którą wiążą się bezowulacyjne cykle o typie zbyt rzadkich miesiączek. Sprzyja to trudnościom w zaisciu w ciążę w tej grupie pacjentek i znacznemu wydłużeniu czasu starania się pacjentek o zaiscie w ciążę. Wykazano, że problem ten wzrasta wraz ze stopniem otyłości. Podobne obserwacje poczyniono u kobiet poddanych zabiegom *in vitro*. W tej grupie wykazano, że szansa na pomyślne zapłodnienie i zagnieżdżenie zarodka maleje o 1% wraz ze wzrostem BMI o 5 kg/m². Równolegle ze zwiększoną insulinoopornością otyłości towarzyszy często hiperglikemia i zaburzenia lipidowe, które również mają negatywny wpływ na płodność kobiet. Wykazano, że u kobiet, u których obserwowano problemy z zaisciem w ciążę poza otyłością, obserwowano również podwyższone stężenia cholesterolu, frakcji LDL-cholesterolu i triglicerydów [8].

Niestety ciężarne chore na otyłość z uwagi na zaburzenia endokrynologiczne są predysponowane do częstszego występowania nawracających poronień (OR 3,51), zarówno po naturalnym zaisciu w ciążę, jak i po zabiegach zapłodnienia *in vitro* [8].

Opublikowana w 2008 roku metaanaliza 16 badań wykazała, że częstość poronień u kobiet z rozpoznaniem nadwagi i otyłości wynosiła 15%, podczas gdy w grupie kobiet z prawidłową masą ciała – 12,5% (OR 1,67). Autorzy tej metaanalizy zwracają jednak uwagę, że w 15 z 16 tych prac analizowano pacjentki po leczonej już niepłodności, a niepowodzenia te nie były związane z wiekiem ciężarnych i nie dotyczyły wad genetycznych. Kolejny niedoceniany pro-

blem stanowi podwyższone ryzyko wad rozwojowych u płodów ciężarnych chorych na otyłość, niezależne od ewentualnych zaburzeń tolerancji węglowodanów [8]. Jako prawdopodobne przyczyny zwiększonego ryzyka wad w tej grupie ciężarnych podaje się zaburzenia żywieniowe, szczególnie niedobór kwasu foliowego, a także wpływ stanowiącego powikłanie otyłości ogólnie pojętego stresu metabolicznego, tzw. *metabolic inflammation* (zwiększona insulinooporność oraz podwyższone stężenie szeregu adipokin, cytokin, a także estrogenów) [9].

Liczne badania populacyjne wykazały dodatnią zależność między otyłością kobiety przed zaisciem w ciążę a licznymi, poważnymi powikłaniami matczyno-płodowymi, w szczególności zaburzeniami tolerancji węglowodanów i chorobą nadciśnieniową w ciąży oraz nadmiernym wzrastaniem płodu (makrosomii) i śródporodowymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dla płodu czy później dla noworodka. Stąd tak ważną kwestią w tej grupie pacjentek jest planowanie ciąży i próba obniżenia masy ciała, co nie tylko zwiększa szanse na pomyślne zaiscie w ciążę, ale również na jej bezpieczny przebieg.

Matczyna otyłość zwiększa ryzyko makrosomii niezależnie od stopnia zaburzeń tolerancji węglowodanów. Zwraca się coraz częściej uwagę na wpływ stężenia matczynek triglicerydów i pozostałych lipidów na jej rozwój. Kolejnym czynnikiem indukującym makrosomię jest nadmierny przyrost masy ciała ciężarnej. W wielu badaniach wykazano, że u noworodków matek chorych na otyłość notuje się wyższy odsetek tkanki tłuszczowej, a także zmniejszoną insulinowrażliwość niż u dzieci matek z prawidłową masą ciała. Częstość makrosomii płodu wzrasta kilkukrotnie wraz ze stopniem otyłości matki [10]. Trzeba pamiętać, że w tej grupie ciężarnych wielokrotnie mimo prawidłowego testu obciążenia glukozą obserwuje się nieco wyższe (podprogowe) stężenia glikemii, szczegól-

nie na czczo, aniżeli u ciężarnych z prawidłową masą ciała; dotyczy to również wspomnianego powyżej stężenia lipidów. Wśród czynników indukujących makrosomię należy również wymienić funkcję łożyska, które u kobiet chorych na otyłość jest często znacznie większe niż u ciężarnych z prawidłową masą ciała. Na jego metabolizm wpływa szereg metabolitów matczyńskich zależnych szczególnie od stężeń matczynej glukozy, lipidów, czynników wzrostu i adipokin, ze szczególną rolą leptyny, która jest jednym z silniejszych czynników indukujących zarówno makrosomię płodu, jak i przyrost masy ciała ciężarnej [11].

Makrosomia płodu niesie za sobą nie tylko ryzyko powikłań okołoporodowych, ale – co pokazują obserwacje długoterminowe – zwiększa również międzypokoleniową transmisję otyłości i związane z nią zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Obecnie uważa się, że przedciążowa otyłość matki jest czynnikiem silnie determinującym nadwagę i wczesne wystąpienie otyłości w kolejnym pokoleniu.

Ryzyko rozwoju GDM u kobiet chorych na otyłość jest potwierdzone przez wiele badań przeprowadzonych w krajach zarówno o niskim, jak i wysokim statusie ekonomicznym. Ryzyko to rośnie wraz ze wzrostem wartości BMI, 4-krotnie przy BMI >30 kg/m², a w przypadku BMI >33 kg/m² nawet 9-krotnie. Z tego też powodu zaleca się, aby ciężarne z rozpoznaniem nadwagi i otyłości były diagnozowane w kierunku GDM już podczas pierwszej wizyty w ciąży (test obciążenia z 75 g glukozy [OGTT] i jeśli przynajmniej jedna wartość jest nieprawidłowa, należy rozpoznać GDM); najlepiej zaś tę diagnostykę przeprowadzić jeszcze przed ciążą.

Do szczególnych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej (GDM) – poza nadwagą i otyłością, hiperinsulinemią i hipoglikemią na czczo – należą hipertriglicydemia, podwyższone ciśnienie tętnicze, małe stężenie adipo-

nektyny, a także przebyta GDM, zespół policystycznych jajników oraz cukrzyca typu 2 w wywiadzie rodzinnym. Do czynników, które poza nadwagą i otyłością predysponują już w I trymestrze do rozwoju GDM, należą: zmiany w stężeniu lipidów (podwyższone stężenie triglicerydów, obniżone – frakcji HDL-cholesterolu) i zwiększone stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu. Jeśli wynik OGTT jest prawidłowy, test należy powtórzyć między 24. a 28. tygodniem ciąży lub gdy wystąpią pierwsze objawy sugerujące cukrzycę. Jeżeli wartości glikemii odpowiadają ogólnemu rozpoznaniu cukrzycy, to znaczy:

- glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) lub
- glikemia po 2 godzinach 75 g OGTT $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) lub
- glikemia przygodna $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) i towarzyszące jej objawy kliniczne hiperglikemii, należy rozpoznać cukrzycę w ciąży (DIP).

Hiperglikemia w ciąży zwiększa ryzyko powikłań u ciężarnej i rozwijającego się płodu oraz rzutuje na dalszy rozwój dziecka. Dlatego niezależnie od rodzaju cukrzycy należy w trakcie terapii dążyć do wartości glikemii stwierdzanych u zdrowych ciężarnych. Na obecnym etapie wiedzy za docelowe uznaje się następujące wartości glikemii w samokontroli:

- na czczo i przed posiłkami: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l)
- maksymalna glikemia w 1. godzinie po rozpoczęciu posiłku: <140 mg/dl (<7,8 mmol/l) lub po 2 godzinach <120 mg/dl (6,7 mmol/l)
- między godziną 2.00 a 4.00: >70–90 mg/dl (>3,9–5,0 mmol/l) [12,13].

Odsetek HbA1c u chorych na cukrzycę powinien wynosić <6,5% w I trymestrze, a w II i III trymestrze <6,0%. W polskich zaleceniach nie uwzględnia się monitorowania hemoglobi-

ny glikowanej u pacjentek z GDM, badanie to jest jednak przydatne w różnicowaniu, czy u kobiety chorej na otyłość zaburzenia tolerancji węglowodanów występowały przed ciążą oraz czy w I trymestrze występuje DIP, czy niewykryta cukrzyca typu 2 [12]. W momencie rozpoznania GDM należy wdrożyć leczenie dietetyczne, starając się również zmodyfikować styl życia.

Dieta cukrzycowa jest podstawą terapii leczenia GDM. Powinna zawierać odpowiednio zbilansowane składniki ilościowe i jakościowe. Dzienna porcja żywieniowa powinna się składać z 40–45% węglowodanów (głównie złożonych – warzyw, pełnoziarnistego pieczywa, kasz), a także 20–30% tłuszczów (z przewagą wielonienasyconych). Dobowa kaloryczność diety zależna jest od masy ciała, wzrostu, wieku i aktywności fizycznej. Ciężarna z prawidłową masą ciała na każdy kilogram masy ciała powinna spożywać ok. 30 kcal (1500–2400 kcal na dobę). W przypadku osób z nieprawidłową masą ciała podaż energii należy zredukować w zależności od stopnia otyłości. Liczba posiłków powinna być rozłożona na 3 posiłki zasadnicze oraz 3 posiłki dodatkowe. Szczególnie ważny jest posiłek przed snem, gdyż zabezpiecza pacjentkę przed nocną hipoglikemią czy głodową ketozą (powinien zawierać ok. 25 g węglowodanów złożonych). U pacjentek z rozpoznaniem nadwagi zaleca się stosowanie diety o energetyczności 25–30 kcal/kg mc./dzień, a u pacjentek z otyłością III stopnia (olbrzymią) nawet <20 kcal/kg mc./dzień [12,13].

Zbyt duży przyrost masy ciała u ciężarnej z GDM wiąże się z nadmiernym wzrastaniem płodu. Zalecany przyrost masy ciała zależy od wskaźnika BMI pacjentki sprzed ciąży:

- do 18 kg dla BMI <19,8 kg/m²
- 6,8–11,4 kg dla kobiet z rozpoznaną nadwagą
- 4,5–9,1 kg dla kobiet chorujących na otyłość.

W przypadku nieskuteczności leczenia dietetycznego zalecana jest intensywna insulinowa

terapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć, a w przypadku hiperglikemii nocnej i porannej podawanie insuliny o przedłużonym działaniu na noc. Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się gwałtownie po porodzie i u większości kobiet chorych na GDM możliwe jest zaprzestanie podawania insuliny.

Wdrażając leczenie insuliną pacjentce chorującej na otyłość, musimy pamiętać, że z uwagi na jej dużą masę ciała niezbędne będzie zastosowanie dużych dawek insuliny w celu wyrównania glikemii. Insulina jako hormon anaboliczny może więc sprzyjać nadmiernemu przyrostowi masy ciała i to należy zawsze omówić z pacjentką. W sytuacji bardzo dużej insulinoporności i konieczności stosowania bardzo dużych dawek insuliny (>100 j./dobę) niektórzy autorzy skłonni są podawać małe dawki metforminy, jako dodatek do insulinoterapii, szczególnie pod koniec ciąży, kiedy efekt metforminy, która przechodzi przez łożysko, będzie znikomy dla płodu.

Doustne leki przeciwcukrzycowe nie są obecnie rekomendowane do leczenia GDM, ponieważ przechodzą przez łożysko i dostępne są badania z randomizacją, które wskazują na ich negatywny wpływ na długoterminowy rozwój potomstwa. U kobiet stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe zaleca się w okresie planowania ciąży lub jak najszybciej po jej rozpoznaniu rozpoczęcie insulinoterapii.

Z otyłością, cukrzycą, a także nadciśnieniem tętniczym wiąże się też ryzyko porodu przedwczesnego, co z kolei ma wpływ na zaburzenia adaptacyjne, częstsze występowanie zaburzeń oddychania i większą śmiertelność noworodków. Należy zauważyć, że ryzyko tych powikłań rośnie zarówno wraz ze stopniem otyłości, jak i przyrostem masy ciała powyżej zalecanego przez Instytut Medycyny, który dla kobiet o BMI = 30 kg/m² wynosi 5–9 kg. Nadmierny przyrost masy ciała pomiędzy kolejny-

mi ciążami jest również uznanym czynnikiem ryzyka wcześniactwa.

U ciężarnej chorującej na otyłość częstym powikłaniem jest również nadciśnienie tętnicze. W ciąży wyróżnia się 4 postacie choroby nadciśnieniowej: nadciśnienie tętnicze przewlekłe, nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy z rzucawką oraz stan przedrzucawkowy nałożony na nadciśnienie tętnicze przewlekłe. Do udowodnionych czynników zwiększających ryzyko nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego prawie 3-krotnie należy towarzysząca otyłości insulinooporność, a stanu przedrzucawkowego obwód talii ciężarnej przed zajściem w ciążę >80 cm.

Docelowa wartość w leczeniu przewlekłego nadciśnienia tętniczego, bez objawów uszkodzenia nerek, to ciśnienie skurczowe: <135 mm Hg i/lub rozkurczowe <85 mm Hg [14]. W przypadku ciężarnych z objawami nefropatii, która niejednokrotnie nie jest zdiagnozowana u pacjentek chorujących na otyłość, podobnie jak cukrzyca typu 2, niezbędne jest włączenie leczenia nadciśnienia tętniczego i dążenie do utrzymania go w granicach 110–129/69–79 mm Hg, bowiem podwyższone ciśnienie znacznie pogarsza rokowanie dla ciąży. Wzrastające ciśnienie tętnicze i białkomocz mogą indukować rozwój stanu przedrzucawkowego. Rozpoznanie tego stanu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym przewlekłym można ustalić w momencie pojawienia się, mimo leczenia nadciśnienia tętniczego, ciśnienia >140/90 mm Hg >20. tygodnia ciąży bądź białkomoczu >300 mg/dobę. W ramach profilaktyki stanu przedrzucawkowego zaleca się obecnie włączenie u ciężarnych chorych na otyłość 150 mg/dobę kwasu acetylosalicylowego po 12., a przed 16. tygodniem ciąży.

Należy pamiętać, że w przypadku nadciśnienia tętniczego lezonego przed ciążą należy bezwzględnie odstawić zarówno leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI),

jak i sartany (ARB), natomiast lekiem pierwszego rzutu jest metyldopa, lek bezpieczny w okresie ciąży, niewpływający na metabolizm glukozy. Metyldopa to lek zalecany również u kobiet w ciąży, jako lek pierwszego rzutu, przy nadciśnieniu tętniczym indukowanym ciążą. Również leki z grupy antagonistów wapnia – nifedypina (dihydropirydynowa pochodna) lub werapamil (niedihydropirydynowa pochodna) są zalecane jako leki wspomagające, przy braku efektu leczenia metyldopą. Z uwagi na brak na polskim rynku doustnej nifedypiny coraz więcej autorów uważa, że można stosować w ciąży nitrendypinę w maksymalnej dawce 20–40 mg/dobę lub isradypinę w dawce 2,5–5 mg/dobę.

Dotychczas z uwagi na stwierdzone niekorzystne działanie na płód (indukcję zahamowania wzrastania płodu, noworodkową hipoglikemię i bradykardię) nie zalecano w okresie ciąży stosowania β -blokerów. Najnowsze badania wykazały jednak, że preparaty nowej generacji (labetalol i metoprolol) nie wykazują tego negatywnego działania i w sytuacji niepoddającego się leczeniu nadciśnienia tętniczego u ciężarnej można je zastosować (zwłaszcza po ukończeniu I trymestru ciąży).

Podstawowy cel terapeutyczny stanowi agresywne leczenie przeciwnadciśnieniowe i utrzymanie u tych pacjentek ciśnienia tętniczego <135/80 mm Hg. Wyniki badań ostatnich lat pokazały bowiem niezbicie, że takie postępowanie (przy średnim ciśnieniu tętniczym <100 mm Hg) daje znamiennej redukcję wcześniactwa w porównaniu z pacjentkami, których średnie ciśnienie było ≥ 100 mm Hg.

Z uwagi na zagrożenie rozwoju stanu przedrzucawkowego u tych ciężarnych konieczne jest badanie po 24. tygodniu morfologii i aktywności enzymów wątrobowych co 4 tygodnie. W przypadku stanu przedrzucawkowego i nieskutecznej terapii doustnej należy zastosować parenteralnie labetalol, a na dalszym etapie nitroglice-

rynę, urapidyl lub dihydralazynę. Niestety leki te są w Polsce trudno dostępne.

Dyskusyjne jest również podawanie diuretyków; jednak większość badaczy uważa, że diuretyki tiazydowe mogą być stosowane, ale jedynie u pacjentek, które z uwagi na oligurię stosowały je już przed ciążą. Nie należy ich jednak włączać w stanie przedrzucawkowym, istnieje bowiem ryzyko nasilenia zaburzeń w krążeniu maciczno-łożyskowym. Diuretyki pętlowe podaje się jedynie w stanach zagrożenia niewydolnością serca, w obrzęku płuc czy nasilonej oligurii.

Należy pamiętać, że ciężarne chore na otyłość, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy, należą do grupy ryzyka w późniejszym wieku choroby niedokrwiennej serca, jak również 2-krotnie wyższego niż u pozostałych ciężarnych ryzyka nagłych zgonów sercowych.

Ciąża to taki okres w życiu kobiety, kiedy narasta aktywność prozakrzepowa. Prowadzi to do prawie 5-krotnego wzrostu ryzyka zakrzepicy, w porównaniu z okresem poza ciążą. Do dodatkowych czynników ryzyka należą: wiek ciężarnej, wielorództwo, poród operacyjny, stan przedrzucawkowy, a zwłaszcza otyłość ciężarnej. Z tego względu, z uwagi na 2-krotnie zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych u ciężarnych chorych na otyłość, od początku ciąży i co najmniej do 7 dni po porodzie należy u nich wdrożyć profilaktykę przeciwzakrzepową heparyną drobnocząsteczkową w dawce zależnej od masy ciała przed ciążą [15]. Ciężarne chorujące na otyłość, u których stwierdza się co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych, powinny otrzymywać heparynę niskocząsteczkową 6 tygodni po porodzie. Pacjentki, u których występują >2 dodatkowe czynniki ryzyka, powinny ponadto nosić pończochy uciskowe. Należy również pamiętać o pozytywnej roli aktywności fizycznej. Po porodzie zaleca się szybkie uruchamianie pacjentek chorych na otyłość.

Należy pamiętać, że przedciążowa otyłość pacjentek sprzyja ograniczeniu karmienia lub nawet rezygnacji z karmienia naturalnego. W badaniach amerykańskich wykazano, że kobiety chorujące na otyłość znamienne częściej niż zdrowe pacjentki karmiły tylko 6 tygodni.

Analizując odległe powikłania u dzieci matek chorujących na otyłość, szacuje się, że dzieci z ich otyłością one w ok. 75% skłonność do otyłości w dzieciństwie lub w wieku dorosłym. Matczyzna otyłość wiąże się też z podwyższonym ryzykiem rozwoju w przyszłości cukrzycy typu 2, udarów, astmy oskrzelowej, a także zaburzeń emocjonalnych.

Przygotowanie do ciąży pacjentki chorującej na otyłość

Redukcja masy ciała u kobiety chorującej na otyłość, która planuje prokreację, pozwala na obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań przebiegu ciąży i porodu. Międzynarodowe towarzystwa zalecają, aby pacjentki chore na otyłość zredukowały swoją masę ciała w ciągu około 6 miesięcy co najmniej o 5–10% w stosunku do masy wyjściowej. Taki spadek masy ciała umożliwia uzyskanie znamienych klinicznie pozytywnych rezultatów. W przypadku pacjentki chorującej na otyłość i zespół policystycznych jajników redukcja ta powinna być nawet większa (do 15%), albowiem dopiero taki spadek masy ciała może spowodować redukcję hiperandrogenizmu, poprawę cykliczności miesiączek, uzyskanie cykli owulacyjnych, obniżenie hiperlipidemii oraz insulinooporności, a także zwiększenie szans na zajście w ciążę [15, 16].

Przed planowaną ciążą zaleca się regularną kontrolę masy ciała oraz wprowadzenie ograniczeń pokarmowych wraz ze zmianą trybu życia i zwiększeniem aktywności fizycznej. Ogólne zalecenia dietetyczne polegają na ograniczeniu wartości energetycznej spożywanych posiłków do ≤2000 kcal/dobę [17]. Jeśli codzienne spożycie

energii było dotychczas bardzo wysokie, nie zaleca się ograniczania początkowej energetyczności posiłków o >33%. Węglowodany w diecie powinny stanowić źródło około 40–55% energii. Preferowane jest spożywanie węglowodanów złożonych o przedłużonym czasie wchłaniania. Spożycie tłuszczów powinno być ograniczone do 30% ogólnej energetyczności posiłków dziennie; zaleca się zamianę tłuszczów nasyconych oraz form *trans* na tłuszcze wielonienasycone. Należy również pamiętać o zapewnieniu 20–30% energii uzyskiwanej z białek. Planuje się 3 posiłki główne większe oraz 3–4 przekąsek, pamiętając o wybieraniu produktów spożywczych o niskim indeksie glikemicznym [15]. Dietę należy urozmaicać. Wskazane jest włączanie owoców i świeżych warzyw o niskiej zawartości węglowodanów. W planowaniu diety restrykcyjnej dla kobiet chorych na otyłość należy zwrócić uwagę na prawidłowe pokrycie zapotrzebowania na mikroelementy i płyny. Zaleca się stosowanie płynów o niskiej energetyczności, które nie zawierają węglowodanów prostych. Warto pamiętać, że sposób przygotowania potraw może wpłynąć na obniżenie ich indeksu glikemicznego. Zalecenia dietetyczne dla kobiet w ciąży chorujących na otyłość są podobne do stosowanych w grupie kobiet z GDM. Wiele danych wskazywało, że poza dietą na redukcję masy ciała korzystnie wpływa suplementacja witaminy D, poprzez jej wpływ na insulinooporność. Jednak metaanaliza opublikowana w 2020 roku przez Duana nie potwierdziła znaczącego wpływu tej suplementacji na obniżenie wskaźników otyłości, czyli BMI, obwodu bioder czy stosunku obwodu talia/biodra.

Wydaje się, że celowe jest poszukiwanie skutecznych metod wsparcia pacjentek chorujących na otyłość, u których sama modyfikacja diety nie spowodowała skutecznej redukcji masy ciała. Należy pamiętać, że leczenie farmakologiczne zawsze stosuje się równoległe z dietą oraz

zwiększoną aktywnością fizyczną. Od wielu lat do leczenia cukrzycy typu 2 stosuje się metforminę, która, jak się okazało, u osób z otyłością bez cukrzycy wykazuje skuteczność w redukcji masy ciała. Działanie leku w okresie planowania ciąży również jest korzystne, co wynika z faktu, że insulinooporności towarzyszą często zaburzenia miesiączkowania o typie zbyt rzadkich miesiączek i wykładniki hiperandrogenizmu.

W przeprowadzonej metaanalizie wykazano, że w grupie pacjentów z nadwagą i otyłością stosowanie przez pół roku metforminy w dawce 2500 mg na dobę wpłynęło na spadek masy ciała średnio o 5,8 kg $\pm$ 7,0 kg w porównaniu z grupą nieleczoną, w której spadek masy ciała wyniósł w tym samym okresie obserwacji 0,8 $\pm$ 3,5 kg [18,19]. Skuteczność metforminy w redukcji masy ciała wynika z jej działania obniżającego insulinooporność, która jest obecnie jednym z najsilniejszych czynników indukujących przyrost masy ciała [20,21,23]. Istnieją też opinie, że otyłość jest konsekwencją insulinooporności.

Liraglutyd w planowaniu ciąży

W leczeniu otyłości coraz szerzej stosowane są również analogi ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Należy do nich m.in. liraglutyd, w którym sekwencja aminokwasów jest w 97% zgodna z sekwencją aminokwasów w cząsteczce ludzkiego GLP-1. Jego rola u pacjentek z otyłością w okresie planowania ciąży polega przede wszystkim na redukcji głównie trzewnej tkanki tłuszczowej, a także kontroli łaknienia poprzez zwiększenie uczucia sytości, co doprowadza do zmniejszenia ilości spożywanego pokarmu [24]. W ciągu rocznej obserwacji u pacjentów stosujących liraglutyd redukcja masy ciała wynosiła ok. 8,4 kg. Równocześnie obserwowano korzystny efekt kardiometaboliczny, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu tej terapii na gospodarkę węglowodanową, zarówno w stanie przedcukrzycowym i insulinooporno-

ści, jak i w cukrzycy typu 2 [25]. Analogi GLP-1 mogą być stosowane równolegle z metforminą.

Liraglutyd stosowany w dawce 1,8 mg działa korzystnie u chorych na cukrzycę typu 2 na układ krążenia oraz funkcję nerek, natomiast wykazano, że do uzyskania oczekiwanej w okresie planowania ciąży redukcji masy ciała optymalna jest dawka 3,0 mg/dobę [25,26].

Należy zwrócić również uwagę na fakt, że otyłości i zespołowi metabolicznemu towarzyszą niejednokrotnie zespół policystycznych jajników, zaburzenia miesiączkowania i niemożność zajścia w ciążę. Warto zauważyć, że na trudności w zajściu w ciążę wpływają nie tylko insulinooporność i hiperglikemia, ale także zaburzenia lipidowe towarzyszące zespołowi metabolicznemu. Wykazano, że w grupie kobiet z niepłodnością towarzyszącą otyłości stwierdza się zwiększone stężenia frakcji LDL-cholesterolu i triglicerydów. Wraz ze stopniem otyłości wydłuża się znamienne czas do pomyślnego zajścia w ciążę. U pacjentek z otyłością olbrzymią ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) 7-krotnie częściej niż u kobiet z prawidłową masą ciała czas potrzebny do zajścia w ciążę wynosi > 12 miesięcy. Wykazano również, że wraz ze stopniem otyłości rośnie odsetek niepowodzeń procedur *in vitro*.

Zastosowanie liraglutytu w monoterapii lub w połączeniu z metforminą wpływa na znamienne redukcję masy ciała, poprawę gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej oraz redukcję stężenia testosteronu, regulację cykli miesiączkowych oraz uzyskanie owulacji, a w konsekwencji zajście w ciążę ze zmniejszoną masą ciała [24]. Warto zauważyć, że otyłość w okresie okołokoncepcyjnym jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wczesnych utrat ciąży (OR 1,31), obumarć wewnątrzmacicznych (OR 2,19), a także kilkukrotnie zwiększa częstość wad rozwojowych u potomstwa, zwłaszcza wad układu nerwowego [26,29]. Dlatego stosowanie u chorych na otyłość skutecznej terapii, która w okre-

sie planowania ciąży w połączeniu z dietą i aktywnością fizyczną przyczyni się do znamiennej redukcji masy ciała, zwiększy szansę nie tylko na zajście w ciążę, ale i na redukcję powikłań towarzyszących tej grupie ciężarnych.

Zalecając liraglutyd u pacjentki przygotowującej się do ciąży, należy pamiętać, że według danych FDA jest to lek przeciwwskazany do stosowania w czasie jej trwania, z uwagi na potencjalne działanie teratogenne wykazane w badaniach na zwierzętach [23].

Aktywność fizyczna

U wszystkich kobiet chorujących na otyłość zaleca się zwiększenie aktywności fizycznej w celu poprawy wydatkowania energii i wzrostu jej zużycia. Podobne zasady obowiązują również u kobiet w ciąży, o ile nie ma ku temu przeciwwskazań. Aktywność fizyczna w celu osiągnięcia prawidłowej masy ciała przed ciążą i zalecanego przyrostu masy ciała w ciąży powinna obejmować co najmniej 15-minutowe ćwiczenia 3 razy w tygodniu. Zalecana aktywność fizyczna to przede wszystkim chodzenie oceniane na podstawie wykonywanych przez ciężarną kroków. Liczba kroków < 5000 na dobę oznacza brak aktywności fizycznej, $5000\text{--}7499$ dziennie to mała aktywność fizyczna, a $> 10\,000$ kroków na dobę – dobra aktywność fizyczna. Właściwe obciążenie nie powinno powodować przyspieszenia czynności serca $> 30\%$ rezerwy sercowej. Aktywność fizyczną należy rozpoczynać od najmniejszego obciążenia. Czas prowadzenia ćwiczeń należy zwiększać o 2 minuty tygodniowo, aż do osiągnięcia 40 minut. Wykonywanie ćwiczeń 1–2 razy w tygodniu nie przynosi spodziewanego efektu. U kobiet chorych na otyłość, które stosują wyłącznie dietę restrykcyjną, niepowiązaną z aktywnością fizyczną, dochodzi do niekorzystnego zmniejszenia zawartości nie tylko tkanki tłuszczowej, ale również masy mięśniowej [27].

Długoterminowa dieta ubogokaloryczna nie tylko powoduje ubytek masy ciała, ale również poprawia profil lipidowy, kontrolę glikemii i wartości ciśnienia tętniczego. Dieta ubogoenergetyczna powinna dostarczać o 500–600 kcal mniej niż wymaga tego zapotrzebowanie energetyczne danej osoby. W wyniku stosowania takiej diety osiąga się ubytek masy ciała o ok. 0,5 kg tygodniowo [27,28].

Trening fizyczny pozwala osiągnąć dwa podstawowe cele: (1) zmniejszenie masy ciała kosztem tkanki tłuszczowej, (2) poprawa sprawności układu sercowo-naczyniowego. Aktywność fizyczna sprzyja utrzymaniu rezultatów odłuszczenia poprzez zwiększony wydatek energetyczny w ciągu doby, sprzyja zmniejszeniu apetytu poprzez poprawę nastroju, przyczynia się do zmniejszenia masy tłuszczowej, hamuje odkładanie tłuszczu wisceralnego, poprawia wzrost beztłuszczowej masy ciała, nasila termogenezę poposiłkową, sprzyja wzrostowi spoczynkowej przemiany materii. Pacjentkom z otyłością zaleca się wysiłek fizyczny o małej intensywności, ale długotrwały, np. marsz. Jest on łatwiejszy do wykonania dla osoby ze znaczną nadwagą, jednocześnie nie zwiększa apetytu, a wręcz go zmniejsza, podczas gdy intensywne ćwiczenia fizyczne mogą zadziałać odwrotnie. Natomiast w przypadku intensywnego wysiłku fizycznego szybciej obserwuje się poprawę wskaźników czynności układu sercowo-naczyniowego. Należy jednak pamiętać, że ćwiczenia aerobowe, inaczej tlenowe (np. bieganie, pływanie), przynoszą zamierzony cel, jeśli są wykonywane przez co najmniej 15–30 minut 2–5 razy w tygodniu [27].

Dla wielu osób bardzo motywujące są ćwiczenia w grupach. Należy też pamiętać, że intensywność ćwiczeń powinna być stopniowo zwiększana. Początkowo aktywność fizyczna powinna być tak dobrana, by nadmiernie nie obciążać kolan, bioder oraz kręgosłupa. Należy też

uwzględnić wydolność krążeniowo-oddechową danej pacjentki oraz jej sprawność ruchową.

Badania diagnostyczne w okresie planowania ciąży

Kryteria rozpoznania cukrzycy w okresie planowania ciąży są oparte na zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. Pierwszym zalecanym badaniem jest oznaczenie glikemii na czczo. Za prawidłową glikemię na czczo (*normal fasting glucose* – NGT) uznaje się wartości 60–99 mg/dl (3,3–5,5 mmol/l). Cukrzycę można rozpoznać, jeśli przy objawach hiperglikemii glikemia przygodna wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) lub glikemia na czczo w 2-krotnych pomiarach wyniesie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub w 2. godzinie testu obciążenia 75 g glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT) glikemia wynosi ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Jeżeli stężenie glukozy na czczo wynosi 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l), rozpoznaje się nieprawidłową glikemię na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG). Za nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) uznaje się wartość glikemii w 2. godzinie OGTT 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l).

W razie nieprawidłowego stężenia glukozy na czczo lub w teście obciążenia glukozą pacjentkę należy skierować do diabetologa w celu dalszej diagnostyki i włączenia leczenia. W celu oceny insulinooporności wykonuje się oznaczenie stężenia insuliny na czczo. Do określenia stopnia insulinooporności przydatny jest wskaźnik HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulin resistance*), który wylicza się z następującego wzoru: $\text{insulinemia na czczo (mU/l)} \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)} / 22,5$. W przypadku HOMA $> 1,5$ należy rozważyć wdrożenie leczenia [15].

W celu oceny funkcji tarczycy należy oznaczyć stężenie TSH. Oczekiwana wartość TSH mieści się w granicach 0,4–2,5 mIU/l. W przypadku wartości wybiegających poza ten zakres

kobieta wymaga konsultacji endokrynologa. W ocenie lipidogramu decydującą rolę odgrywa stężenie triglicerydów, a także cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji. Po stwierdzeniu ich podwyższonych wartości zaleca się wprowadzenie diety niskotłuszczowej oraz zwiększenie aktywności fizycznej według zasad podanych wyżej. W przypadku konieczności leczenia farmakologicznego z zastosowaniem statyn pacjentkę należy poinformować o przeciwwskazaniach do zajścia w ciążę w czasie trwania terapii.

Do oceny wydolności układu krążenia zaleca się wykonanie pomiaru ciśnienia tętniczego i EKG. W uzasadnionych przypadkach wskazana jest konsultacja kardiologiczna. W okresie planowania ciąży u kobiet leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego zaleca się modyfikację terapii z odstąpieniem od stosowania ACEI i ARB. Do pomiarów ciśnienia tętniczego należy stosować aparaty z odpowiednio dużym mankietem (minimum 15×33 cm). Pozostałe badania wykonuje się wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), tak jak w ogólnej populacji kobiet planujących ciążę.

Wydaje się, że edukacja pacjentek chorych na otyłość w dużej mierze należy do obowiązków ginekologów, ponieważ znaczna część kobiet w wieku rozrodczym żyje w poczuciu zdrowia, a co najmniej nie zdaje sobie sprawy z zagrożeń, jakie niesie ze sobą otyłość. Ginekolog jest często jedynym lub pierwszym lekarzem, do którego te pacjentki się zgłaszają w przypadku problemów z zajściem w ciążę. Włączenie kompleksowego leczenia przez ginekologa zmniejsza ryzyko szeregu powikłań towarzyszących otyłości, a także zwiększa szanse na urodzenie dziecka w ciąży bez tych powikłań.

Opieka w okresie ciąży

W okresie ciąży kontrola położnicza, nawet przy prawidłowo przebiegającej ciąży, powinna być prowadzona w ośrodkach o najwyższym stop-

niu referencji, co najmniej raz na 2 tygodnie. Jeżeli okres między badaniami wykonanymi w czasie planowania ciąży a zajściem w ciążę przekracza 3 miesiące, zaleca się powtórzenie badań z okresu planowania ciąży (z wyłączeniem oceny insulinooporności). Ocenę lipidogramu proponuje się, jeżeli podczas planowania ciąży stwierdzono dyslipidemię lub ciąża była nieplanowana. Przeciwwskazane jest leczenie w czasie ciąży statynami; jedyną formę terapii stanowi odpowiednia dieta.

W czasie wizyt lekarskich poza oceną rozwoju ciąży i ewentualnie wyrównania GDM należy przeprowadzić dokładną ocenę położniczą i ultrasonograficzną stanu płodu. Badania USG w ciąży u kobiet chorych na otyłość należy przeprowadzać zgodnie ze standardami opracowanymi dla tej grupy ciężarnych. Należy pamiętać o tym, że wykonanie badania USG u osoby chorej na otyłość jest utrudnione, a ryzyko błędów pomiarów i prawidłowej oceny struktur płodowych większe niż w grupie ciężarnych z prawidłową masą ciała. USG należy wykonać podczas pierwszej wizyty w celu precyzyjnego ustalenia wieku ciążowego i wykrycia ewentualnych wad u płodu, w czasie kolejnych wizyt w celu monitorowania wzrastania i rozwoju płodu, a w III trymestrze dodatkowo w celu oceny stanu płodu. Otyłość to najsilniejszy, niezależny od cukrzycy czynnik zwiększający ryzyko nadmiernej masy ciała (LGA) u dziecka. Przed podjęciem decyzji o sposobie rozwiązania, ze względu na podwyższone ryzyko dystocji barkowej, należy dążyć do precyzyjnej oceny masy płodu. Duża szacowana masa płodu, znaczna dysproporcja między obwodem główki płodu a brzuszka w przedporodowym USG mogą stanowić czynnik rokowniczy wystąpienia dystocji barkowej, a w konsekwencji urazów okołoporodowych zarówno u rodzącej, jak i noworodka. Wówczas należy rozważyć ukończenie ciąży cięciem cesarskim. W grupie kobiet z otyłością

stwierdzono również prawie 2-krotnie częstsze opóźnione wzrastanie wewnątrzmaciczne płodu, szczególnie u chorych na nadciśnienie tętnicze lub z zaburzeniami lipidowymi.

Otyłość bez towarzyszących innych powikłań w przebiegu ciąży nie jest wskazaniem do indukcji porodu. Wykazano, że w przypadku podejrzenia makrosomii indukcja porodu nie zmniejsza znacząco ryzyka cięcia cesarskiego, a wręcz może być przyczyną cięcia cesarskiego ze wskazań nagłych. W otyłości III stopnia (olbrzymiej) niektórzy badacze zalecają indukcję porodu przed terminem ze względu na wzrost ryzyka obumarcia płodu. Indukcję porodu po ukończeniu 38. tygodnia ciąży można rozważyć, jednak pod warunkiem dokładnie znanego wieku ciążowego i braku cech wskazujących na możliwość wystąpienia dysproporcji płodowo-miedniczej (dystocji barkowej).

Otyłość a przyrost masy ciała w ciąży

Otyłość u matek jest czynnikiem usposabiającym do wielu następstw zdrowotnych u dzieci w okresie okołoporodowym i w ich późniejszym życiu. Poza samą otyłością obecnie wykazano, że nadmierny przyrost masy ciała w okresie ciąży usposabia do częstszego występowania powikłań i zwiększa ryzyko makrosomii u płodów, niższej punktacji w skali Apgar w 1. minucie po porodzie, jak również niższemu pH krwi pępowinowej. Dużo częściej dochodzi do urazów okołoporodowych, takich jak porażenie splotu ramiennego i złamania obojczyka. Noworodki otyłych matek znacznie częściej wymagają intensywnej opieki neonatologicznej, co prawdopodobnie jest wtórnym efektem zwiększania liczby powikłań położniczych oraz powikłań wtórnych występujących z powodu makrosomii.

Badania populacyjne potwierdzają, że u znacznego odsetka kobiet, zwłaszcza tych ze wcześniejszym rozpoznaniem nadwagi lub otyłości w czasie

ciąży dochodzi do przyrostu masy ciała powyżej rekomendowanych wartości. Wykazały one również, że istnieje związek między nieadekwatnym (zbyt małym lub zbyt dużym) przyrostem masy ciała w ciąży a nieprawidłową masą urodzeniową noworodka, chorobą nadciśnieniową w ciąży czy – w przypadku zbyt małego przyrostu lub zbyt dużego przyrostu masy ciała w ciąży – porodem przedwczesnym. Wskazuje się również na związek między nieadekwatnym przyrostem masy ciała w ciąży a ryzykiem rozwoju nadwagi w wieku wczesnodziecięcym [28–32].

Szczególnie efektywne w zapobieganiu nadmiernemu przyrostowi masy ciała w ciąży jest połączenie zmian nawyków żywieniowych z umiarkowanym, ale regularnym wysiłkiem fizycznym. Badania kohortowe przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, iż mały przyrost masy ciała u kobiet chorych na otyłość w ciąży zmniejsza ryzyko GDM, stanu przedzrzucawkowego, porodu przez cięcie cesarskie oraz makrosomii. U kobiet chorych na otyłość stwierdzono poprawę wyników położniczych, jeśli podczas ciąży dochodziło do ubytku masy ciała o około 0,19 kg/tydzień lub w czasie całej ciąży o 7,6 kg [33].

Institute of Medicine (IOM) opracował w związku z tym wytyczne określające, jaki przyrost masy ciała jest wskazany dla ciężarnych kobiet w odniesieniu do wartości BMI sprzed ciąży.

Zalecany przyrost masy ciała w trakcie trwania ciąży to około 1–2 kg w I trymestrze i około 0,5 kg/tydzień w kolejnych miesiącach. Często wskazuje się też, że u kobiety z rozpoznaniem III stopnia otyłości w ciąży w ogóle nie powinno dochodzić do przyrostu masy ciała. Natomiast redukcja masy ciała w trakcie trwania ciąży nie jest niczym niepokojącym, a umożliwia zmniejszenie częstości wystąpienia typowych dla tej grupy kobiet powikłań.

Stwierdzono również ogólny trend w kierunku zmniejszania występowania GDM, nad-

ciśnienia tętniczego wywołanego ciążą, przedterminowego porodu, wewnątrzmacicznego zgonu – w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza danych wykazała, że zarówno dieta, jak i modyfikacja stylu życia wpływają na redukcję przyrostu masy ciała u kobiet ciężarnych i na poprawę wyników położniczych matki i dziecka. Największy wpływ ma jednak dieta. Nie udowodniono wpływu interwencji na liczbę cięć cesarskich czy konieczności indukcji porodów.

U kobiety chorej na otyłość, która planuje ciążę, jak również u kobiety w ciąży modyfikacja stylu życia, czyli zmiana nawyków żywieniowych oraz aktywność fizyczna pozwalają tylko częściowo zmniejszyć ryzyko powikłań charakterystycznych dla tej grupy ciężarnych. Jednak, co ważne, wszystkie badania pokazują, że spełnienie wymaganych zaleceń, czyli włączenie aktywności fizycznej oraz mały przyrost masy ciała <5–7 kg, przy zachowanej odpowiednio zmodyfikowanej niskoenergetycznej diecie nie ma negatywnego wpływu na przebieg ciąży i rozwój płodu [34]. Ciągłe brakuje jednak długoterminowych badań, które by jednoznacznie pokazywały, jak ten rodzaj interwencji wpływa na zdrowie dzieci w dorosłym życiu. Jeden z wielu parametrów modyfikowalnych w czasie ciąży u kobiet chorych na otyłość, poza poziomem glikemii, jest przyrost masy ciała. Wykazano, że każdy dodatkowy kilogram u ciężarnej wiązał się z przyrostem masy ciała u płodu o 25 g, a nadmierny przyrost masy ciała był niezależnym czynnikiem wystąpienia makrosomii. Stąd osoby opiekujące się tą grupą ciężarnych powinny zadbać o odpowiednią motywację tych pacjentek do kontroli przyrostu masy ciała i odpowiedniego odżywiania się [32].

Poród u kobiety chorej na otyłość

Poród ciężarnej chorej na otyłość stanowi zawsze ogromne wyzwanie dla personelu oddziału porodowego. Ośrodki, które obejmują opieką

rodzące chore na otyłość, powinny być zaopatrzone w odpowiedni sprzęt: duże i odpowiednie wytrzymałe wózki siedzące i leżące, odpowiedni stół operacyjny, respiratory. Z uwagi na podwyższone ryzyko powikłań okołoporodowych każdą ciężarną chorą na otyłość należy informować o możliwych powikłaniach zarówno porodu drogami natury, jak i cięcia cesarskiego, w tym związanych ze znieczuleniem [31,32].

Należy również powiadomić pacjentkę o trudnościach w monitorowaniu płodu. W czasie opieki okołoporodowej nad rodzącą chorą na otyłość należy zwrócić uwagę na wzrost ryzyka zgonów wewnątrzmacicznych w II połowie ciąży, z uwagi na utrudnienia w monitorowaniu płodu metodami biofizycznymi (KTG), a także z powodu trudności w monitorowaniu ruchów płodu przez ciężarną. Przyczyna zgonów wewnątrzmacicznych płodów matek chorych na otyłość nie jest jasna. Jako potencjalne czynniki współodpowiedzialne wymienia się takie powikłania otyłości, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, a także zespół bezdechu sennego lub zmiany metaboliczne predysponujące do zmian o typie arterosklerozy w naczyniach łóżyskowych.

W okresie okołoporodowym w ciąży donoszonej zaproponowany sposób porodu i moment jego przeprowadzenia zależy przede wszystkim od masy płodu oraz ew. powikłań u ciężarnej oraz wywiadu położniczego, jak np. nadciśnienie tętnicze czy obumarcie wewnątrzmaciczne w okresie okołoporodowym. Sama otyłość nie stanowi wskazania do indukcji porodu, natomiast jeśli masa płodu oceniana jest na granicy nadmiernego wzrastania, wówczas zawsze należy rozważyć indukcję porodu po 38., potwierdzonym tygodniu ciąży [15].

Prawdopodobieństwo zakończonego powodzeniem porodu naturalnego maleje wraz ze stopniem otyłości i szacuje się, że u pierwszeństek 73% rodzi naturalnie, a w przypadku wie-

loródek jest to około 93%. Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się stan przedrzucawkowy, objawy zagrożenia życia płodu, dysproporcje wzrastania płodów oraz brak postępu porodu.

Otyłość sprzyja urazom okołoporodowym, ponieważ krocie otyłej rodzącej jest szczególnie niepodatne na rozciąganie, co może stanowić dodatkowy czynnik sprzyjający urazom okołoporodowym. W przebiegu dystocji barkowej, szczególnie u dzieci z LGA (>90 centyla), nie rzadko występują złamanie obojczyka oraz porażenie splotu barkowego. Badania przeprowadzone w grupach ciężarnych z GDM wykazały, że w przypadku ocenianej masy płodu u ciężarnej z GDM >4000–4500 g ryzyko dystocji barkowej waha się między 8,4–16,7%, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosi 1,4% [29]. Nie prowadzono badań z randomizacją, które określają jednoznacznie, przy jakiej masie płodu należy wykonać cięcie cesarskie, jednak większość badaczy sądzi, że szacowana masa płodu >4200 g lub dysproporcja między obwodem główki a brzuszka płodu >4 cm (na rzecz brzuszka) powinny stanowić wskazanie do ukończenia ciąży poprzez elektywne cięcie cesarskie [15]. Preferowane jest znieczulenie zewnątrzoponowe, natomiast należy pamiętać o tym, że pacjentki te stanowią szczególną grupę ryzyka zakrzepicy i zakażeń okołoporodowych, stąd niezbędna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa (co najmniej 7 dni po porodzie) i antybiotykowa.

U rodzących chorych na otyłość często dochodzi do atonii macicy i w konsekwencji do krwotoku okołoporodowego. Często obserwuje się zakażenia układu moczowo-płciowego, dróg oddechowych, rany pooperacyjnej oraz gorączkę w połogu, a także powikłania zakrzepowo-zatorowe. Możliwe są także powikłania znieczulenia (utrudnienia w czasie intubacji, techniczne problemy z wykonaniem zarówno znieczulenia regionalnego, jak i ogólnego). Zespół anestezjologiczny powinien być wcześniej

poinformowany o przyjęciu rodzącej chorej na otyłość na salę porodową.

Bezpieczne prowadzenie porodu wymaga możliwości monitorowania stanu płodu, co u pacjentek chorych na otyłość może być trudne. Nie zawsze jest łatwa interpretacja zapisów KTG u kobiet z rozpoznaniem otyłości III stopnia. W razie trudności z umiejscowieniem serca płodu przydatna jest dostępność USG bezpośrednio na sali porodowej. W związku z trudnościami i wyraźnie większym ryzykiem nieudanego porodu zabiegowego należy bardzo dokładnie monitorować przebieg porodu i uważnie ocenić szansę skutecznego przeprowadzenia zabiegu. W razie wątpliwości preferowane jest wcześniejsze rozwiązanie cięciem cesarskim.

Otyłość matczyzna nieznamiennie zwiększa ryzyko obumarć wewnątrzmacicznych w III trymestrze ciąży (OR 4,3 w stosunku do ciężarnych z prawidłową masą ciała). Do czynników metabolicznych usposabiających do tych niepowodzeń należy prawdopodobnie hiperlipidemia, która indukuje zmniejszenie syntezy prostacyklin, co w konsekwencji powoduje wzrost syntezy peroksydazy, indukując skurcz naczyń i wzrost agregacji płytek i ograniczając perfuzję łożyska, a co za tym idzie dostarczenie tlenu do płodu. Inni badacze zwracają uwagę, że przy dobrze kontrolowanym nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy oraz nowoczesnych metodach nadzoru nad płodem ryzyko obumarć wewnątrzmacicznych nie wzrasta. Głównym problemem w tej grupie ciężarnych staje się makrosomia, czyli nadmierne wzrastanie u płodu i jej długoterminowe konsekwencje. Ryzyko makrosomii u kobiet chorych na otyłość, nawet z prawidłową tolerancją węglowodanów, jest 2-krotnie wyższe niż u kobiet z GDM. Według badań Bergmanna BMI >26 kg/m² i przyrost masy ciała w ciąży >16 kg wiąże się z 3–4-krotnym wzrostem ryzyka makrosomii płodu.

W późniejszym życiu zarówno makrosomia płodu, jak i matczyna otyłość i nadmierny przyrost masy ciała w ciąży to udowodnione czynniki sprzyjające rozwojowi otyłości i zwiększonemu ryzyku kardiometabolicznemu w dzieciństwie i cukrzycy typu 2 w okresie dorastania. Ryzyko to w porównaniu ze zdrową populacją wynosi 22,4% do 8,3% (OR 3,0). Powikłanie to wiąże się często z unikaniem przez matki chore na otyłość karmienia naturalnego

Trzeba jednak pamiętać, że w grupie ciężarnych chorych na otyłość z nadciśnieniem tętniczym obserwuje się często zaburzenia wzrastania płodu o typie zahamowania wzrastania, co w późniejszym wieku wiąże się z podwyższonym ryzykiem kardiometabolicznym.

Jeden z nielicznych parametrów modyfikowalnych w czasie ciąży u kobiet chorych na otyłość, poza poziomem glikemii, stanowi przyrost masy ciała. Wykazano, że każdy dodatkowy kilogram u ciężarnej wiązał się z przyrostem masy ciała u płodu o 25 g, a nadmierny przyrost masy ciała był niezależnym czynnikiem makrosomii. Stąd osoby opiekujące się tą grupą ciężarnych powinny je motywować do kontroli przyrostu masy ciała i odpowiedniego odżywiania się.

Otyłość jest problemem międzypokoleniowym, niezależnym od dziedziczenia genetycznego. Jeśli choruje matka, jej dziecko przez adaptację do wszystkich zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości ulega „nieprawidłowemu programowaniu”. W konsekwencji potomstwo matek z otyłością rozwija się w identycznych warunkach i ryzyko jest przekazywane przez córki na następne pokolenia. Stąd wydaje się, że w zapobieganiu tym powikłaniom należy bezwzględnie zachęcać pacjentki chore na otyłość do efektywnego leczenia, aby poprawić nie tylko stan ich zdrowia, ale chronić je i ich potomstwo przed chorobami układu krążenia w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Cheng Ch., Xianglong X., YanY.: Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202183.
2. EURO-PERISTAT Project: European perinatal health report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. (2013) online: www.europeristat.com.
3. Chu S.Y., Kim S.Y., Lau J.: Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes. Rev.* 2009; 10: 487–488.
4. Chu S.Y., Kim S.Y., Schmid C.H.: Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes. Rev.* 2007; 30: 2070–2076.
5. Denison F.C., Norwood P., Bhattacharya S.: Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG* 2014; 121: 72–81.
6. Prentice A.M., Goldberg G.R.: Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences. *J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1226S–1235S.
7. Catalano P., Ehrenberg H.M.: The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 2006; 113: 1126–1133.
8. Boots C., Stephenson M.D.: Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29: 507–513.
9. Stothard K.J., Tennant P.W., Bell R., Rankin J.: Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 636–650.
10. Yu Z., Han S., Zhu J.: Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e61627–35.
11. Black M.H., Sacks D.A., Xiang A.H., Lawrence J.M.: The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* 2013; 36: 56–62.
12. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2020; 6: 1.
13. Wender-Ożegowska E., Bomba-Opoń D., Brązert J. i wsp.: Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol. i Perinatol. Prakt.* 2017; 2: 215–229.
14. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2019; 4: 43–111.

15. Wender-Ożegowska E., Bomba-Opoń D., Brązert J.: Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Opieka położnicza nad ciężarną otyłą”. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 795–799.
16. Goldstein R.F., Abell S.K., Ranasinha S. i wsp.: Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 317: 2207–2225.
17. Claesson I.M., Sydsjö G., Brynhildsen J. i wsp.: Weight gain restriction for obese pregnant women: A case-control intervention study. *BJOG An. Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2008; 115: 44–50.
18. Hill B., Skouteris H., Fuller-Tyszkiewicz M.: Interventions designed to limit gestational weight gain: A systematic review of theory and meta-analysis of intervention components. *Obes. Rev.* 2013; 14: 435–450.
19. Thangaratinam S., Rogozińska E., Jolly K. i wsp.: Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: Meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012; 344–350.
20. Simmons D., Devlieger R., Van Assche A. i wsp.: Effect of physical activity and/or healthy eating on gestational diabetes risk: The dali lifestyle study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102: 903–913.
21. Poston L., Bell R., Croker H. i wsp.: Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 767–777.
22. Cohen T.R., Koski K.G.: Limiting excess weight gain in healthy pregnant women: importance of energy intakes, physical activity, and adherence to gestational weight gain guidelines. *J. Pregnancy* 2013; 787032.
23. Gill L., Mackey S.: Obstetrician-Gynecologists’ Strategies for Patient Initiation and Maintenance of Antiobesity Treatment with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Journal of women’s health* 2021.
24. Tian D., Chen W., Xu Q. i wsp.: Liraglutide monotherapy and add on therapy on obese women with polycystic ovarian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Medica* 2021.
25. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. i wsp.: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 11–22.
26. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. i wsp.: Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 687–699.
27. Ruchat S.M., Mottola M.E., Skow R.J. i wsp.: Effectiveness of exercise interventions in the prevention of excessive gestational weight gain and postpartum weight retention: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 2018; 52: 1347–1356.
28. Felisbino-Mendes M.S., Matozinhos F.P., Miranda J.J.: Maternal obesity and fetal deaths: results from the Brazilian cross-sectional Demographic Health Survey, 2006. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 5.
29. Ovesen P., Rasmussen S., Kesmodel U.: Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118: 305–312.
30. Johansson S., Villamor E., Altman M.: Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2014; 349: g6572.
31. Cnattingius S., Villamor E., Johansson S. i wsp.: Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309: 2362–2370.
32. Persson M., Johansson S., Villamor E., Cnattingius S.: Maternal overweight and obesity and risks of severe birth-asphyxia-related complications in term infants: a population-based cohort study in Sweden. *PLoS Med* 2014; 11: e1001648.
33. Lisonkova S., Muraca G.M., Potts J. i wsp.: Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA* 2017; 318: 1777–1786.
34. Gilmore A., Redman L.M.: Weight Gain in Pregnancy and Application of the 2009 IOM Guidelines: Toward a Uniform Approach L. Anne Gilmore and Leanne M. Redman. *Obesity* 2015; 23: 507–511.



novo nordisk®