

Farmakologiczne leczenie otyłości

dr hab. n.med. Marta Wysocka-Mincewicz
Klinika Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD



Schemat leczenia otyłości

1. Zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej
2. Leczenie farmakologiczne i dalsza praca nad nawykami żywieniowymi
3. Leczenie operacyjne (operacja bariatryczna)

Farmakoterapia otyłości

Problem do rozwiązania

- Nadmierne spożywanie kalorii
- Insulinooporność
- Hiperinsulinemia
- Zwolniony metabolizm
- Zaburzenia lipidowe
- Nadciśnienie tętnicze
- Niska samoocena/depresja
- Kompulsywne spożywanie pokarmu

Lek w otyłości

To lek, dzięki któremu możliwe jest uzyskanie statystycznie min 5% redukcji wyjściowej masy ciała

Leki obecnie zarejestrowane w Polsce do leczenia otyłości:

- **Orlistat-**
Xenical, Allie- rejestracja dla dorosłych
- Preparat złożony **naltreksonu i bupropionu**
Mysimba- rejestracja dla dorosłych
- Analog GLP-1- **Liraglutyd**
Saxenda -rejestracja w otyłości - od 12 rż ,
Victoza- rejestracja w T2D - dozwolony od 10 rż

Leki dostępne w Polsce

- Analogi GLP-1- **Semaglutyd**- rej. tylko dla dorosłych
Ozempic- rejestracja w T2D
Rybelsus – doustny, rejestracja w T2D,
Wegovy - rejestracja w otyłości, brak w Polsce

Semaglutide Effects in Obese Youth With Prediabetes/New Onset Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 07.2023-01.2027

Young Adults With Early-onset Obesity Treated With Semaglutide (RESETTLE) 06.22-10.26

- **Dulaglutyd** – Trulicity- rej w T2D

- Analogi GLP-1 i GIP- **Tirzepatide**

Mounjaro- rejestracja w T2D i od 01.2024 rej. do leczenia otyłości w Europie

Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo in Adolescent Participants Who Have Obesity, or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind Trial (SURMOUNT-ADOLESCENTS) 10.2023 -

10.2026



Metformina-mechanizm działania

- zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę
- hamuje glukoneogenezę i glikogenolizę
- stymuluje syntezę glikogenu
- zmniejsza wchłanianie glukozy w jelitach,
- ma efekt inkretynowy i zwiększa stężenie GLP-1,
- korzystnie oddziałuje na florę jelitową
- ogranicza powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych co zmniejsza insulinooporność i poprawia profil lipidowy
- blokuje działanie glukagonu- zwiększa wychwyt glukozy w wątrobie i mięśniach szkieletowych przez aktywację GLUT-4
- moduluje ośrodek regulujący apetyt w podwzgórzu

Metformina w otyłości- meta-analiza

21 badań ($n = 1004$)

- mierne obniżenie BMI- **średnio o około 1 pkt BMI**
- średnia ważona różnica- WMD -0.98; 95%CI -1.25 do-0.72),
- większa skuteczność u pacjentów z otyłością prostą (WMD -1.31; 95% CI, -2.07 to -0.54).
- znamiennej redukcja masy ciała u pacjentów z BMI $>35\text{kg}/\text{m}^2$ (WMD -1.12; 95% CI, -1.84 to -0.39)
- stosowanie metforminy >6 miesięcy nie powodowało dalszego obniżania się BMI

Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis, Ruiyang Pu et al.

Metformina- dawkowanie

- zaczynamy od 500 mg lub 850 mg metforminy podawana w czasie posiłku
- po 7-14 dniach dobrej tolerancji- zwiększyć dawkę i częstość podania 2-3 dobowo, dochodząc do 20 mg/kg mc
- maksymalna dawka 3 g na dobę, podana w trzech oddzielnych dawkach
- Preparaty o przedłużonym działaniu – podaje się 2 godziny po kolacji, zawsze tylko jedna, wieczorna dawka, maksymalnie 2g

Metformina-działania niepożądane

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
 - nudności
 - wzdęcia
 - bóle brzucha
 - biegunki
- kwasica mleczanowa – powikłanie historyczne-rzadkie przypadki w przeszłości występowały przede wszystkim u pacjentów chorych na cukrzycę ze znaczną niewydolnością nerek, głównie dotyczyły starszych biguanidów

Orlistat (tetrahydrolipostatyna)

- Swoisty, długo działający inhibitor lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym.
- Działa w świetle przewodu pokarmowego
- Zmniejsza wchłanianie tłuszczów o ok. 30%
- W badaniach - po 24 tyg
 - spadek masy ciała o 4,65kg vs 2,5 kg grupa placebo
 - oceniono że 1 rok stosowania powoduje 3% ubytek m.c.

Orlistat- dawkowanie

- doustnie, tuż przed posiłkiem, w czasie posiłku lub do 1 h po nim.
- Jeśli chory nie spożywa posiłku lub posiłek nie zawiera tłuszczu, należy opuścić dawkę leku.
- Dorośli.
 - Osoby otyłe lub z nadwagą i dodatkowymi czynnikami ryzyka 120 mg 3 ×/d.
 - Osoby z nadwagą 60 mg 3 ×/d.

Orlistat- działania niepożądane

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
 - bóle brzucha,
 - dyskomfort w jamie brzusznej,
 - gazy z wydzieliną, wzdęcia
 - tłuszczowe lub oleiste stolce,
 - plamienie tłuszczowe z odbytu,
 - parcie na stolec,
 - płynne stolce,
 - częstsze oddawanie stolca.
- kamica żółciowa
- zapalenie wątroby
- niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach A
E i D

Mysimba

- Złożony produkt : chlorowodorek **bupropionu** i chlorowodorek **naltreksonu**
- Zmniejsza pobór pokarmu, zwiększając uczucie sytości i **hamując jedzenie pod wpływem emocji**
- Działa synergistycznie na neurony jądra łukowatego podwzgórza
- Nasila wydzielanie proopiomelanokortyny prekursora α -melanotropiny (α -MSH) (bupropion – **stymulacja odczucia sytości**) i wydłużają jej uwalnianie, blokując receptor opioidowy mi (naltrekson – **wydłużenie uczucia sytości**)
- Bupropion zmniejsza apetyt, hamując wychwyty zwrotny dopaminy w synapsach układu nagrody, a naltrekson - blokując receptory opioidowe.

Harmonogram zwiększania dawki Mysimba

Zwiększanie dawki	Dawka dobowa
Tydzień 1	1tbl- 0
Tydzień 2	1tbl- 1tbl
Tydzień 3	2tbl- 1tbl
Tydzień 4	2tbl- 2tbl- dawka maksymalna

- Należy odstawić po 16 tygodniach stosowania jeśli masa ciała nie uległa obniżeniu o co najmniej 5%

Mysimba-działania niepożądane

- **LĘK I NASILENIE DEPRESJI**, bezsenność,
- zaburzenia koncentracji, zawroty głowy,
- zaburzenia odczuwania smaku, suchość w jamie ustnej
- wzmożona potliwość
- napady drgawkowe- przed włączeniem wykluczyć padaczkę
- **wzrost ciśnienia tętniczego**
- łysienie, świąd w nadbrzuszu
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, ból brzucha
- ból stawów i mięśni
- przeciwwskazania: padaczka, choroba afektywna dwubiegunowa, niewyrównane nadciśnienie tętnicze

Analogi GLP-1- działania niepożądane

- Najczęściej łagodne do umiarkowanych z przewodu pokarmowego- nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia, nagłe parcie na stolec
- zapalenie trzustki
- rak trzustki (bardzo rzadko-1 na 4 mln)
- kamica żółciowa
- hipoglikemia (chorzy z cukrzycą leczeni insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika)
- przyspieszenie czynności serca

Liraglutyd w populacji pediatricznej

[FDA approval of GLP-1 receptor agonist \(liraglutide\) for use in children.](#) Bacha F. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Sep;3(9):595-597.

[Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes.](#)

Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, Jalaludin MY, Kovarenko M, Libman I, Lynch JL, Rao P, Shehadeh N, Turan S, Weghuber D, Barrett T; Ellipse Trial Investigators. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):637-646

[Liraglutide effects in a paediatric \(7-11 y\) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics.](#) Lucy D. Mastrandrea, Louise Witten, [...], and Robert A. Riesenber, [Pediatric Obesity](#)

[A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity.](#) Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S; NN8022-4180 Trial Investigators. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2117-2128.

[Successful rapid weight reduction and the use of liraglutide for morbid obesity in adolescent Prader-Willi syndrome.](#) Kim YM, Lee YJ, Kim SY, Cheon CK, Lim HH. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Mar;25(1):52-56.

[Liraglutide suppresses obesity and induces brown fat-like phenotype via Soluble Guanylyl Cyclase mediated pathway *in vivo* and *in vitro*](#) Endong Zhu, Yang Yang, [...], and Bei Sun [Oncotarget](#)

Liraglutyd - zwiększania dawki

Lek peptydowy, do podaży iniekcyjnej, 1 raz dziennie

Zwiększanie dawki	Dawka dobową
Tydzień 1-4	0,6 mg
Tydzień 5-8	1,2 mg
Tydzień 9-12	1,8 mg
Tydzień 12-16	2,4 mg
Tydzień >16	3,0 mg- dawka podtrzymująca

- Należy przerwać leczenie jeśli po 12 tyg. brak spadku masy ciała o co najmniej 5 %
- U ok.30 % pacjentów nie obserwuje się efektu inkretynowego
- Po upływie 1 roku terapii masa ciała zmniejszy się średnio o 11,2% (7-13 kg)

Semaglutyd

- Długodziałający analog GLP-1
- zwiększa uczucie sytości, pełności i kontrolowania jedzenia oraz **zmniejsza uczucie głodu oraz częstotliwość i intensywność napadów głodu**
- **wpływa na układ nagrody** poprzez bezpośredni i pośredni wpływ na regulację w podwzgórzu i pniu mózgu
- Korzystnie wpływa na stężenie lipidów,
- Obniża skurczowe ciśnienie krwi
- **Cofa rozwój miażdżycy i zmniejsza stan zapalny blaszki miażdżycowej.**
- Właściwości **wazo-, kardio- i hepatoprotekcyjne**

Semaglutyd- postaci

- Ozempic- postać podskórna 1x tyg (zarejestrowana w leczeniu cukrzycy)
- Rybelsus- postać doustna 1xdz na czczo 30 min przed jedzeniem (zarejestrowany jedynie w leczeniu cukrzycy)
- Wegovy- postać podskórna 1x tyg, niedostępna w Polsce, w USA zarejestrowana do leczenia otyłości u dzieci powyżej 12 roku życia od grudnia 2022r.

Wegovy- Badanie STEP 1

- 68 tygodni, metodą podwójnie ślepej próby, 1961 pacjentów z otyłością lub nadwagą i schorzeniem współistniejącym
- Spadek masy ciała o 14,9kg w grupie semaglutyd vs 2,4 kg w grupie placebo.

Harmonogram zwiększania dawki Wegovy

Zwiększanie dawki	Dawka tygodniowa
Tydzień 1-4	0,25 mg
Tydzień 5-9	0,5 mg
Tydzień 9-12	1 mg
Tydzień 13-16	1,7 mg
Tydzień 17- dawka podtrzymująca	2,4 mg

Semaglutyd a liraglutyd - porównanie skuteczności

- 68-tygodniowe badanie kliniczne; u osób dorosłych ze wskaźnikiem masy ciała wynoszącym BMI ≥ 30 lub ≥ 27 z jedną lub wieloma chorobami współistniejącymi związanymi z masą ciała, bez cukrzycy.
- Porównanie semaglutynu (2,4 mg, s.c. 1x/tydz) z liraglutynem (3,0 mg, s.c. 1x/ dz)
- Pośród 338 randomizowanych uczestników średni spadek masy ciała wynosił:
 - 15,8% w grupie semaglutynu,
 - 6,4% w grupie liraglutynu
 - 1,9% w grupie placebo

Semaglutyd a liraglutyd- porównanie skuteczności

Procentowy spadek masy ciała	Odsetek badanych- Liraglutyd	Odsetek badanych- Semaglutyd
10%	25,6%	70,9%
15%	12,0%	55,6%
20%	6,0%	38,5%

- Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłosiło 84,1% osób w przypadku semaglutylu i 82,7% uczestników przyjmujących liraglutyd.

Dulaglutide- meta-analiza

- 33 RCT, 14 612 pacjentów
- Średnia ważona różnica (WMD) $-0,68\text{kg/m}^2$ BMI ,
 $-0,86$ kg m.c przy 12 tyg leczeniu,
do $-1,42\text{kg}$ przy stosowaniu >18 tyg

Tirzepatyd (Mounjaro)

- Podwójny agonista rec. GLP1 i GIP
- wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych

Tirzepatyd (Mounjaro)

- Po 72 tyg badania- ubytek masy ciała
 - o 15,0% po dawce 5 mg tygodniowo (śr. 16 kg)
 - o 19,5% przy 10 mg (śr. 20kg)
 - o 20,9% przy dawce 15mg (śr. 23,6kg)
 - vs 3,1% w grupie placebo
- Pozytywny wpływ kardiometaboliczny

Weight loss in people without diabetes – SURMOUNT-1

72-week, phase 3, double-blind, randomized study of tirzepatide 5, 10, and 15 mg once weekly compared with placebo in 2539 adults with obesity or overweight with at least one weight-related comorbidity, without type 2 diabetes.

1. Lilly receives U.S. FDA Fast Track designation for tirzepatide for the treatment of adults with obesity, or overweight with weight-related comorbidities. Press release. Eli Lilly and Company; October 6, 2022. Accessed July 27, 2023. <https://investor.lilly.com/newsreleases/news-release-details/lilly-receives-us-fda-fast-track-designation-tirzepatide>
2. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(1):96-110. <https://doi.org/10.1002/oby.23612>
3. A study of tirzepatide (LY3298176) in participants after a lifestyle weight loss program (SURMOUNT-3). [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifier: NCT04657016. Updated May 24, 2023. Accessed July 27, 2023 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657016>
4. Tirzepatide demonstrated significant and superior weight loss compared to placebo in two pivotal studies. Press release. Eli Lilly and Company; July 27, 2023. Accessed July 27, 2023. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/tirzepatidedemonstrated-significant-and-superior-weight-loss>
5. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature*. Published online October 15, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597->

Tirzepatide- działania niepożądane

- nieżytowe z przewodu pokarmowego- ból brzucha, wymioty, niestrawność, zaparcie, rozdęcie brzucha, nasilone odbijanie się, wzdęcia, choroba refluksowa żołądka i przełyku,
- łysienie,
- uczucie zmęczenia ,
- reakcje i ból w miejscu wstrzyknięcia,
- wzrost częstości akcji serca,
- wzrost stężenia lipazy i/lub amylazy

Wada- CENA

Leczenie szczególnych postaci otyłości

- Setmelanotyd- wskazanie -genetycznie uwarunkowana otyłość związana z mutacjami w genie MC4-R
- Metreleptyna-wskazanie- genetycznie uwarunkowana otyłość związana z mutacjami w genie leptyny i jej receptora

Farmakoterapia otyłości - jutro i przyszłość dalsza

- Doustne leki
- Podwójni agoniści GLP-1 i GIP
- Podwójni agoniści GLP-1 i glukagonu
- Trójagoniści : GLP1, GIP i glukagonu
- Terapie łączone
- Nowe kierunki

Jutro- orforglipron

- doustny, **niepeptydowy** GLP-1RA w dawkach (12,24, 36 i 45 mg).
- **TANI!**
- średni ubytek masy ciała o 8,5% do 12,6% (i 2,0% w grupie placebo)
- ubytek 10% m.c. uzyskano u co najmniej 46 do 75% pacjentów
- Działania niepożądane z przewodu pokarmowego łagodne do umiarkowanych, głównie podczas zwiększania dawek (10-17% przerwania terapii)

Pochodne oxyntomoduliny

- Efinopegdutide- dawki 5, 7, 10 mg- odpowiednio 6,8%, 8%, 10% redukcji mc, bez znaczącego wpływu na HbA1c
- Mazdutide- po 12 tyg obniżenie śr o 5% mc, i 2,23% HbA1c, ale może wywoływać zaburzenia rytmu- łagodne ekstrasystolie komorowe do bloku przedsionkowo-komorowego I st
- Cotadutide – średni ubytek masy ciała 3,41kg i znaczące obniżenie poziomu glukozy, stwierdzono jednak epizody ciężkiej kwasicy ketonowej

Jutro- Retatrutyd

- Potrójny agonista receptorów –GLP-1, GIP i glukagonu (GCG) opracowany do leczenia otyłości
- Zmniejsza apetyt i zwiększa uczucie sytości drogą centralną (przez podwzgórze) i obwodową (przez aferentne zakończenia n. błędnego wychodzące z jelit)
- Po 48 tyg- śr 24% utraty masy ciała przy dawce 12 mg, a redukcja m.c o 15% dotyczyła 83% badanych , a ubytek o 5% mc był u 100%
- Działania niepożądane podobne do GLP-1RA

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Topiramate for Weight Loss in Youth: PHARMATOP (PHARMATOP)

Lek o kilku proponowanych mechanizmach działania w otyłości – **zmniejszenie apetytu, zachcianek żywieniowych, kompulsywnego objadania się, zmiany odczucia smaku słodkich napojów gazowanych na niekorzystny.**

Lek stosowany w USA w otyłości olbrzymiej ze zmienną skutecznością- badanie ma na celu wykrycie czynników wpływających na skuteczność leczenia celem lepszego doboru pacjentów do leczenia topiramatem

- **ClinicalTrials.gov ID** NCT04986631, rozpoczęcie w 04-22, zakończenie 11-25
Sponsor University of Minnesota

Przyszłość

- Tesofensyna- po 24-tyg- dawki 0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg dały spadek mc o 5%, 9%, i 11%,
- Bupropion z zonisamidem (Empatic) po 24 tyg- 9,2% ubytku
- Cagrilintyd z semaglutydem- analog amyliny, 15-17% ubytku
- Pramlintide z metreleptyną- 12,7% śr. ubytek m.c.
- Exenatyd z metforminą – po 24 tyg- śr. 6 kg ubytku m.c.
- Cetilistat- 80 i 120 mg (3,9 kg i 4,3 kg) vs orlistat 120 mg (3,8 kg) vs placebo (2,9 kg), a połowa mniej dz. Niepożądanych
- Beloranib- po 12 tyg- zależny od dawki 5-10% ubytek m.c.
- Farnesoid X receptor (FXR) and receptor błonowy kwasów żółciowych (GPR131)
- Celastrol – triterpen wyekstrahowany z rośliny Tripterygium Wilfordi – hamuje apetyt, zwiększa wydatek energetyczny, zwiększa wrażliwość na leptynę- utrata do 45% masy ciała u myszy

Podsumowując

- Leki mogą być potrzebne, aby pacjent osiągnął sukces, konieczny także dla utrzymania motywacji
- Mamy coraz więcej leków obniżających znacząco masę ciała, chociaż brak im rejestracji w tym wskazaniu
- Leki muszą być wprowadzone **jedynie** jako uzupełnienie zmian stylu życia w zakresie odżywiania i aktywności fizycznej
- Bez zmian stylu życia konieczne może być leczenie farmakologiczne do końca życia lub też w ogóle nie osiągnie się redukcji masy ciała