

GLP-1 RECEPTORIŲ AGONISTŲ REIKŠMĖ 2 TIPO CUKRINIŲ DIABETU SERGANČIŲ PACIENTŲ SVORIO MAŽINIMUI

Miglė Viliušytė¹, Almantas Maleckas², Mantas Malinauskas³

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Chirurgijos klinika,

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Fiziologijos ir farmakologijos institutas

Raktažodžiai: GLP-1 receptorių agonistai, antsvoris, nutukimas, kūno svorio mažinimas, 2 tipo cukrinis diabetas.

Santrauka

Viena didžiausių pasaulinių problemų yra nutukimo pandemija. Didelis kūno svoris daro neigiamą įtaką sveikatai – žmonės dažniau serga širdies ir kraujagyslių, virškinamojo trakto, metabolinėmis ligomis, ypač 2 tipo cukriniu diabetu (2TCD). Nutukimo gydymui naudojami įvairiausi metodai: konservatyvusis gydymas, farmakoterapija ir bariatrinė chirurgija. Viena naujausių žinomų medikamentinių svorio mažinimo priemonių – GLP-1 receptorių agonistai (GLP-1RA).

Tyrimo tikslas – įvertinti GLP-1RA poveikį svorio mažėjimui gydant 2TCD sergančius pacientus.

Metodai. Mokslinės literatūros paieška vykdyta nuo 2023 m. rugsėjo 1 d. iki spalio 1 dienos. Straipsnių paieška atlikta elektroninėse duomenų bazėse PubMed, ScienceDirect. Įtrauktos ne senesnės nei dešimties metų publikacijos anglų kalba, kuriuose tiriama asmenys nuo aštuoniolikos metų. Atlikus paiešką duomenų bazėse, rastos 1254 publikacijos, iš kurių 20 įtraukta į sisteminę analizę.

Rezultatai. Visuose atliktuose tyrimuose nustatyta, kad monoterapija GLP-1RA turi teigiamą poveikį svorio mažėjimui sergantiems 2TCD. Toks poveikis, vartojant GLP-1RA, priklauso tiek nuo vaisto dozės, tiek nuo vartojimo laiko. Gydant 2TCD GLP-1RA ir dieta, pastebėtas šiek tiek didesnis svorio sumažėjimas. Išanalizavus publikacijų duomenis, buvo nustatytas mažiau reikšmingas poveikis svorio sumažėjimui vartojant GLP-1RA kombinaciją su insulino ar sulfanilšlapalo preparatais. Kiti antiadiabetiniai vaistai (GIP receptorių agonistas, metforminas) sustiprina GLP-1RA poveikį ir šių medikamentų kombinacija efektyviausiai mažina svorį.

Išvados. GLP-1RA mažina svorį 2TCD sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo kartu vartojamų kitų antiadiabetinių vaistų.

Įvadas

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, daugiau nei milijardas žmonių pasaulyje yra nutukę ir šis skaičius sparčiai auga [1]. Numanoma, kad iki 2025 metų ~1,7 milijardo žmonių pasireikš sveikatos problemos dėl antsvorio (KMI ≥ 25) ar nutukimo (KMI ≥ 30) [1,2]. Šios problemos išsivystymui įtakos turi genetiniai, socialiniai ir ekonominiai, kultūriniai veiksniai [2]. Perteklinis svoris neigiamai paveikia daugelį organų sistemų [1]. Nutukusieji ar antsvorio turintys žmonės dažniau serga širdies ir kraujagyslių, virškinamojo trakto, metabolinėmis ligomis, ypač 2TCD [3,4]. Dėl perteklinio svorio neigiamo poveikio pacientams sveikatai labai svarbus tinkamas gydymas [3]. Svorio mažinimui naudojami įvairiausi metodai: konservatyvusis gydymas dieta ir fiziniu aktyvumu, farmakoterapija vartojant orlistatą, naltreksoną-bupropioną ir bariatrinė chirurgija. Viena veiksmingiausių žinomų chirurginių svorio mažinimo procedūrų – skrandžio apylankos operacija [2]. 2014 metais JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) pirmą kartą nutukimo gydymui patvirtino GLP-1 receptorių agonistą (GLP-1RA) liraglutidą [5], o 2023 metais antsvorio (nuo KMI 27) ir nutukimo gydymui patvirtino dvigubą GIP/GLP-1 receptoriaus agonistą tirzepatidą [6]. GLP-1RA sukurti gydyti CD, tačiau pastebėjus jų poveikį svorio mažinimui, skyrimo indikacijos buvo praplėstos [5,6].

GLP-1, GIP ir insulino veikimas. Į gliukagoną panašus peptidas-1 (GLP-1) yra virškinamojo trakto inkretinas, kuris išsiskiria priklausomai nuo suvartojamo maisto kiekio ir kaloringumo [7]. Organizme GLP-1 kodoja preproglukagono genas, randamas penkiuose audiniuose: kasos alfa ląstelėse, žarnyno entero-endokrininėse ląstelėse, atskirojo

laido branduolio neuronuose (*n. tractus solitarius*), skonio receptorių ląstelėse ir uoslės svogūnėlių interneuronuose [8]. Vartojant maistą, fiziologiškai sudirginamos enteroendokrininės ląstelės ir išskiriamas inkretinas GLP-1 iš klubinės ir storosios žarnos L ląstelių [8,9]. GLP-1 biologinis poveikis organizme įvairialypis: kasoje šis inkretinas didina insulino sintezę ir sekreciją, aktyvina kasos beta ląstelių proliferaciją, slopina gliukagono išskirimą [10]; raumenų ląstelėse didina gliukozės pasisavinimą; adipocituose suaktyvina lipolizę [9]. Šis peptidas mažina apetitą, skrandžio rūgšties sekreciją, virškinamojo trakto motoriką [9]. Dėl šio biologinio poveikio GLP-1RA gali būti vartojami 2TCD gydymui bei perteklinio kūno svorio mažinimui [7]. Mechanizmai, kuriais GLP-1 kontroliuoja suvartojamo maisto kiekį, yra įvairūs [8]. Išskirtas GLP-1 aktyvuoja klajoklio nervo (*n. vagus*) aferentinius neuronus parakriniu būdu peptido išsiskyrimo vietoje plonojoje žarnoje bei endokrininiu būdu vartų venoje, kepenyse ir viršutinėje virškinamojo trakto dalyje [7]. GLP-1 sukeltus aferentinius signalus apdoroja CNS neuronai, kurie skatina neuroendokrininius, elgesio ir fiziologinius atsakus, dėl kurių sumažėja suvartojamo maisto kiekis [11]. Lieka neaišku, ar pagrindinė GLP-1 receptoriaus sužadavimo vieta yra vartų venų baseino kraujui aprūpinamuose audiniuose, ar plonajame žarnyne [7,11], todėl GLP-1 veikimo mechanizmas, sukeliantis kūno svorio mažėjimą, nėra iki galo aiškus ir reikalingi papildomi tyrimai [11].

Labai panašų poveikį glikemijos ir svorio kontrolei turi dar vienas inkretinas - GIP (angl. *gastric inhibitory peptide*) [12]. GIP išskiriamas iš enteroendokrininių K ląstelių, esančių dvylikapirštėje žarnoje ir proksimalinėje tuščiosios žarnos dalyje, priklausomai nuo suvartoto maisto ir gliukozės kiekio [13]. GIP receptorių daugiausia randama kasoje, riebaliniame audinyje ir kai kuriuose CNS srityse [14]. Pagrindinė peptido funkcija – skatinti su maistu gautų riebalų kaupimą baltajame riebaliniame audinyje (WAT) ir didinti WAT talpą, siekiant sumažinti ektopinį riebalų kaupimą kepenyse, kasoje ir kituose organuose, didinti insulino receptorių jautrumą ir stimuliuoti gliukozės pasisavinimą WAT [12]. Šis poveikis susijęs su pagerėjusia glikemijos kontrole. GIP vaidmuo svorio pokyčiams nėra iki galo aiškus [14]. Žinoma, kad inkretinas skatina riebalų kaupimą WAT – šis poveikis didina kūno svorį [12]. GIP receptorių randama CNS srityse (pvz. pogumburyje), kurios susijusios su energijos balanso reguliavimu ir sotumo jausmu [13]. Šiuo metu manoma, kad lėtinis GIP receptorių stimulus adipocituose desensibilizuoja receptorius ir sukelia antagonistinį poveikį, tad padidėjęs peptido kiekis organizme dažniau stimuliuoja receptorius ir pradeda slopinti su maistu gaunamų riebalų kaupimą WAT [12], tačiau šie duomenys nėra iki galo patvirtinti.

Glikemijos kontrolei ir svorio balansui didelę įtaką turi

polipeptidinis hormonas insulinas, sekretuojamas kasos Langerhanso salelių beta ląstelėse [15]. Pagrindinė insulino funkcija yra reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje ir skatinti pertekliaus kaupimąsi kitais pavidalais audiniuose [15]. Pirminis insulino veikimo organas yra kepenys – šiame organe iš gliukozės gaminamas glikogenas, o perteklius paverčiamas riebiosiomis rūgštinis ir trigliceridais [16]. Veikiamas insulino, didžiąją dalį (apie 70 proc.) gliukozės pasisavina raumeninis audinys, paversdamas ją glikogenu [17]. Riebalinis audinys pasisavina mažiausią kiekį gliukozės, tik apie 10 proc., ir kaupia ją lipidų pavidalu [17].

GLP-1 receptoriaus analogai ir kiti antidiabetiniai vaistai. Natūraliai endogeninio GLP-1 metabolizmas žmogaus organizme yra labai greitas, kadangi peptidas yra skaidomas fermento dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) [7]. Tik 25 proc. nesuskaidyto GLP-1 iš virškinamojo trakto patenka į vartų veną, o po aktyvaus peptido skaidymo kepenyse tik maža dalis (~ 10-15%) pasiekia sisteminę kraujotaką [11]. Dėl greito skaidymo mechanizmo, GLP-1 veikia parakriniu būdu – pirmiausia aktyvuoja tuos receptorius, kurie yra arčiausiai išskyrimo vietos, o įsiskverbimas į centrinę nervų sistemą yra ribotas [7]. Ši savybė pasitelkiama gydant nutukimą skiriant dipeptidilpeptidazei-4 atsparius GLP-1RA, kurie patenka į centrinę nervų sistemą nesuskaidyti, arba skiriant ilgo veikimo GLP-1RA, kurių pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis, todėl didesnė dalis lieka nesuskaidyta ir patenka į sisteminę kraujotaką bei CNS [11]. Visi GLP-1RA skirstomi į dvi grupes pagal cheminę struktūrą [18]. Pirmąją grupę sudaro hormono eksendino-4 sintetiniai analogai, gaminami iš šiurpiojo nuodadančio driežo (*Heloderma suspectum*) nuodų - eksenatidas ir liksizenatidas [19], o antrąją grupę sudaro žmogaus GLP-1 peptido sintetiniai analogai liraglutidas, albiglutidas ir semaglutidas [18]. Abiejų grupių atstovai yra atsparūs fermento DPP-4 poveikiui [11]. GLP-1RA skirstomi į trumpo veikimo (eksenatidas ir liksizenatidas) bei ilgo veikimo (eksenatidas, liraglutidas, dulaglutidas, albiglutidas) [10]. Trumpo veikimo GLP-1RA labiau sulėtina maisto evakuaciją iš skrandžio nei ilgo veikimo GLP-1RA. Tačiau ilgo veikimo medikamentai stipriau stimuliuoja insulino sekreciją ir sumažina glikemiją nevalgius [10]. Vartojant GLP-1RA, pacientams pasireiškia virškinamojo trakto problemos – pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo pūtimas [10]. Paminėti šalutiniai reiškiniai paprastai yra lengvi ir neilgai trunkantys, tačiau paūmėja padidinus dozę [20].

Remiantis naujausiais duomenimis, antidiabetinis vaistas metforminas turi teigiamą poveikį tiek glikemijos kontrolei, tiek kūno svorio mažinimui keliais skirtingais mechanizmais [21]. Geriausiai žinomas šio vaisto poveikis į žarnyno peptidus – metforminas didina GLP-1 ir anorektinio peptido YY (PYY) sekreciją [22]. Šie peptidai dirgina

neuronus virškinamajame trakte ir perduoda aferentinius signalus į CNS, skatindami neuroendokrinius, elgesio ir fiziologinius atsakus, dėl kurių sumažėja suvartojamo maisto kiekis [21]. Buvo pastebėtas tiesioginis ir netiesioginis metformino poveikis į CNS: tiesiogiai šis medikamentas lėtina metabolizmą veikdamas į parahipokampo vingį, ventromedialinę prefrontalinę žievę ir momeninę pakaušio vagą, o netiesiogiai metforminas dalyvauja suaktyvinant aferentinius signalus iš virškinamojo trakto, kurie svarbūs sotumo jausmo kontrolei [22]. Medikamentas gali slopinti apetitą ir dėl nepageidaujamo poveikio virškinamajam traktui. Pastebėta, kad dideli metformino kiekiai enterocituose skatina gliukozės pasisavinimą ir anaerobinį skaidymą gaminant laktatą, o jo kiekio padidėjimas

gali sukelti viduriavimą, pilvo pūtimą, diskomfortą [22].

Svorio įtakos turi dar du antidiabetiniai vaistai – sulfanilšlapalas ir insulinas [15,23]. Sulfanilšlapalas yra insulino sekreciją skatinantis vaistas, tad poveikis svorio kitimui priklauso nuo insulino [23]. Sergant 2TCD kraujyje būna pastovus gliukozės kiekio padidėjimas [15]. Vartojant insuliną, gliukozės perteklius kaupiamas kepenyse, raumenyse glikogeno pavidalu, o riebaliniame audinyje lipidų pavidalu [17]. Veikiant šiam mechanizmui, atitinkamai didinamas riebalinio audinio kiekis ir kūno svoris [15]. Abu šie antidiabetiniai vaistai, sulfanilšlapalas ir insulinas, susiję su svorio padidėjimu [15,23]. Manoma, kad sulfanilšlapalo dariniai turi didžiausią hipoglikemijos riziką iš visų antidiabetinių vaistų, todėl dėl svorio didėjimo ir hipoglikemijos rizikos, nutukusiems pacientams reiktų vengti šio medikamento [23].

Šiuo metu Lietuvoje yra registruoti 4 GLP-1RA klasės vaistai: eksenatidas, liksizenatidas, liraglutidas ir dulaglutidas, kurie skiriami 2TCD sergančių žmonių gydymui kaip trečio pasirinkimo vaistai [24]. FDA 2014 metais pirmą kartą GLP-1RA liraglutidą patvirtino kaip medikamentą nutukimo gydymui [5], todėl šia sisteminė analize siekiama apžvelgti naujausius klinikinius tyrimus ir įvertinti GLP-1RA poveikį svorio mažėjimui, kai gydoma 2TCD sergančių pacientų hiperglikemija.

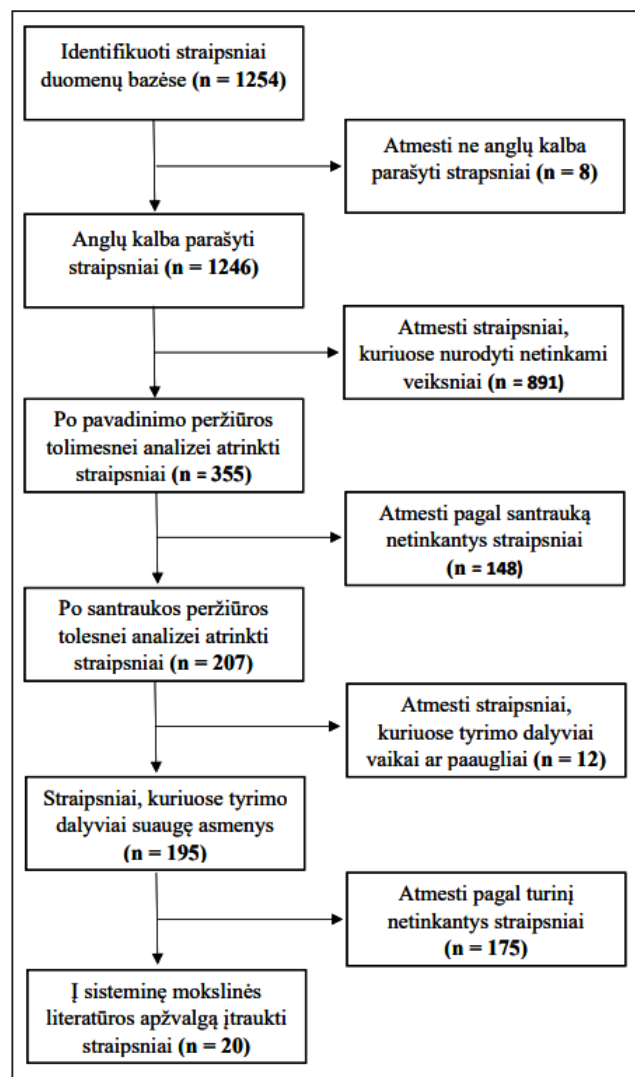
Tyrimo tikslas – įvertinti GLP-1RA poveikį svorio mažėjimui, gydant 2TCD sergančius pacientus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Siekiant atlikti sisteminę literatūros analizę, mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed ir ScienceDirect. Straipsniai buvo rinkti nuo 2023 m. rugsėjo 1 d. iki 2023 m. spalio 1 dienos. Publikacijų paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba ir jų deriniai (naudojant jungtuką AND): GLP-1 receptor agonist, overweight, obesity, body weight reduction, type 2 diabetes (GLP-1 receptorių agonistai, antsvoris, nutukimas, kūno svorio mažinimas, 2 tipo cukrinis diabetas).

Rastieji straipsniai buvo nagrinėti paeiliui penkiais etapais: 1) pagal raktinius žodžius surinkti visi per pastaruosius 10 metų publikuoti straipsniai anglų kalba; 2) atrenkami moksliniai straipsniai pagal pavadinimą; 3) rūšiuojamos tinkamos publikacijos pagal santraukos turinį, 4) atrenkami tyrimai pagal dalyvių amžių; 5) peržiūrimas visas mokslinės publikacijos turinys. Mokslinių publikacijų atrankos schema parodyta 1 pav.

Pirmajame straipsnių peržiūros etape buvo atmesti straipsniai, publikuoti ne anglų kalba ar anksčiau nei prieš 10 metų. Antrajame etape buvo atmesti straipsniai, kurių pavadinime buvo nurodyti papildomi veiksniai, galintys daryti įtakos norimiems rezultatams, pavyzdžiui, gretu-



1 pav. Mokslinių publikacijų atrankos schema

1 lentelė. Pagrindiniai tyrimų charakteristikos duomenys.

	Autorius	Vaistas	Dozė (mg)	Kartu vartojami vaistai	Svorio mažėjimas su GLP-1 (kg)		Kontrolinės grupės vartojami vaistai	Svorio mažėjimas be GLP-1 (kg)	Tyrimo laikas (sav.)
					GLP-1 (kg)	GLP1+GIP (kg)			
1	Dominik Dahl ir kt. [29]	Tirzepatide	5	Insulinas		5,4	Insulinas	1,6	40
			10			7,5			
			15			8,8			
2	Yu Hong Chen ir kt. [30]	Dulaglutide	0,75	Nieko	0,77		Sulfanilšlapalas	-0,86	26
			1,5			1,46			
3	Stefano Del Prato ir kt. [25]	Efpeglenatide	8	Metforminas	1,78		Metforminas	0,34	16
			12			3,05			
			16			2,2			
4	Juan P Frias ir kt. [31]	Dulaglutide	1,5	Metforminas	2,8		Metforminas	1,6	18
			3			3,9			
			4,5			4,1			
5	Juan P Frias ir kt. [32]	Tirzepatide	5	Metforminas		7,6			40
			10			9,3			
			15			11,2			
		Semaglutide	1		5,7				
6	Juan P Frias ir kt. [33]	Efpeglenatide	2	Dieta	0,8		Dieta	1,2	30
			4			3,5			
			6			3,4			
7	Leili Gao ir kt. [34]	Tirzepatide	5	Sulfanilšlapalas (ne visi)		5	Insulinas ir sulfanilšlapalas (ne visi)	-1,5	40
			10			7			
			15			7,2			
8	Michael Joubert ir kt. [35]	Exenatide	0,01	Insulinas	2,55		Insulinas	-1,29	26
9	W Timothy Garvey ir kt. [27]	Liraglutide	3	Insulinas	5,8		Insulinas	1,48	56
10	Richard Pratley ir kt. [36]	Semaglutide	14	Metforminas	4,4		Metforminas	0,5	26
		Liraglutide	1,8			3,1			
11	Helena W Rodbard et al. [37]	Semaglutide	14	Metforminas	4,7		Metforminas, SGLT2	3,8	52
12	Julio Rosenstock ir kt. [38]	Semaglutide	3	Metforminas, sulfanilšlapalas (ne visi)	1,2		Metforminas, sulfanilšlapalas (ne visi), DPP-4 inhibitorius	0,6	26
			7			2,2			
			14			3,1			
13	M S Capehorn ir kt. [39]	Semaglutide	1	Metforminas, sulfonilšlapalas, SGLT2 (ne visi)	5,8				30
		Liraglutide	1,2			1,9			
14	Richard E Pratley ir kt. [40]	Semaglutide	0,5	Metforminas	4,6				40
			1			6,5			
		Dulaglutide	0,75			2,3			
			1,5			3			
15	Linong Ji ir kt. [41]	Semaglutide	0,5	Metforminas	2,9		Metforminas, DPP-4 inhibitorius	0,4	30
			1			4,2			

16	Aditi R Saxena ir kt. [26]	Danuglipron	2,5	Metforminas (ne visi), dieta	-0,02	Metforminas (ne visi), dieta	0,43	16
			10		0,06			
			40		1,16			
			80		2,48			
			120		4,6			
17	Bernard Zinman ir kt. [42]	Semaglutide	3	Metforminas (ne visi)	1,4	Metforminas (ne visi)	0,4	26
			7		2,4			
			14		3,7			
18	H e l e n a W . Rodbard ir kt. [43]	Semaglutide	0,5	Insulinas, metforminas (ne visi)	3,7	Insulinas ir metforminas (ne visi)	1,4	30
			1		6,4			
19	Yutaka Seino ir kt. [44]	Semaglutide	0,5	Dieta	2,2	Dieta	0	30
			1		3,9			
20	Kohei Kaku ir kt. [28]	Semaglutide	0,5	Nieko	1,4	Vienas atsitiktinis antidiabetinis vaistas: DPP-4 inhibitorius, metforminas, sulfonilslapalas	-0,4	56
			1		3,2			

tinė liga, vartojami medikamentai ar buvusios operacijos. Atmesti ir straipsniai, kurių pavadinime nebuvo nei vieno raktažodžio. Trečiajame etape buvo perskaitoma straipsnio santrauka, įvertinamas tyrimo ir rezultatų tinkamumas. Ketvirtajame etape buvo atmesti straipsniai, kuriuose tyrimo dalyviai buvo vaikai ar paaugliai. Palikti tik tie straipsniai, kuriuose tiriamieji buvo pilnamečiai. Penktajame etape buvo perskaitytas visas mokslinės publikacijos turinys ir atmesti netinkami tyrimai.

Tyrimo rezultatai

Į sisteminę literatūros apžvalgą iš viso įtraukta dvidešimt publikacijų. Septyniolikoje tyrimų buvo analizuojami tik GLP-1RA. Dviejuose straipsniuose analizuojamas vaistas tirzepatidas, kuris yra GIP/GLP-1 receptorių dvigubas agonistas. Viename straipsnyje analizuojamas tiek GLP-1RA, tiek GIP/GLP-1 receptorių dvigubas agonistas. Visose atrinktos mokslinės publikacijose buvo aprašyti atlikti klinikiniai tyrimai. Bandymų laikas buvo skirtingas – trumpiausi tyrimai truko 16 savaičių [25,26], o ilgiausi – 56 savaites [27,28]. Visi tyrimų dalyviai sirgo 2TCD. Visuose straipsniuose buvo nurodytas kūno svorio pokytis kilogramais nuo pradinio kūno svorio iki tyrimo pabaigos. Tyrimų metu pacientai, sergantys 2TCD, gydėsi skirtingomis priemonėmis: laikėsi dietos, vartojo insuliną, metforminą, sulfanilslapalo preparatus ar kitus antidiabetinius medikamentus. Aktualiausia informacija surinkta ir sugrupuota: publikacijos autoriai, skiriamo vaisto pavadinimas, dozė, tyrimo laikas, 2TCD gydymo metodas ir svorio pokytis nuo pradinio svorio (kg). Duomenys pateikti 1 lentelėje.

Išanalizavus publikacijas pastebėta, kad kiekvienoje iš jų, išskyrus vieną tiriamųjų grupę [26], matomas teigiamas GLP-1RA poveikis svorio mažinimui neatsižvelgiant į tyrimo

laiką ar į vaisto dozę. Didžiausias svorio pokytis (-11,2 kg) pastebėtas vartojant dvigubą GIP/GLP-1 receptorių agonistą tirzepatidą 15 mg doze 40 savaičių [32]. Menkas svorio prieaugis (0,02 kg) aprašytas tik vienoje publikacijoje [26], vienoje tiriamųjų grupėje, vartojusioje GLP-1 receptoriaus agonistą danugliproną po 2,5 mg 16 savaičių.

Dviejuose publikacijose pacientai 2TCD koregavo tik dieta kartu su tyrimo naudotais GLP-1RA [33,44]. Viename tyrimo buvo vartojamas GLP-1RA semaglutidas 0,5 mg ir 1 mg dozėmis 30 savaičių. Svorio pokytis vartojant 0,5 mg dozę apskaičiuotas -2,2 kg, o vartojant 1 mg dozę svorio pokytis buvo -3,9 kg [44]. Kitame tyrimo pacientai vartojo efpeglenatidą ir svorio pokytis buvo -0,8 kg vartojant 2 mg dozę; -3,5 kg vartojant 4 mg dozę; -3,4 kg vartojant 6 mg dozę 30 savaičių [33]. Tyrimų rezultatai teikia galimybę palyginti GLP-1RA veikimą su dieta ir jos nesilaikant. Dviejuose tyrimuose [28,44] pacientai buvo gydomi tuo pačiu medikamentu semaglutidu 0,5 mg ir 1 mg dozėmis. Viename iš šių tyrimų [44] pacientai laikėsi dietos, o kitame tyrimo nesilaikė [28]. Palyginus rezultatus matome, kad didesnis poveikis svorio mažėjimui buvo dietos besilaikančių pacientų grupėje, nors tyrimo laikas buvo trumpesnis. Vartojant 0,5 mg dozę laikantis dietos, svorio pokytis buvo -2,2 kg, o jos nesilaikant -1,4 kg; vartojant 1 mg dozę laikantis dietos svorio pokytis buvo -3,9 kg, o nesilaikant -3,2 kg.

Dviejuose tyrimuose pacientai buvo gydomi tik insulinu kartu su GLP-1RA [27,35]. Šioje tiriamųjų grupėje buvo naudojami du skirtingi GLP-1RA - exenatidas 0,01 mg doze ir liraglutidas 3 mg doze. Mažesnis svorio pokytis (-2,55 kg) buvo vartojant GLP-1RA exenatidą 26 savaites [35], o didesnis svorio pokytis (-5,8 kg) pastebėtas vartojant liraglutidą 56 savaites [27]. Pastaroje grupėje svorio pokytis reikšmingesnis, tačiau tyrimo laikas buvo ilgesnis, o vaisto dozė didesnė.

Dar viename tyrime [29] pacientai buvo gydomi insulinu ir dvigubu GIP/GLP-1 receptorių agonistu 40 savaitių. Šioje tiriamųjų grupėje matomi reikšmingiausi pokyčiai tarp visų insuliną vartojančių grupių: -5,4 kg vartojant 5 mg, -7,5 kg vartojant 10 mg, -8,8 kg vartojant 15 mg tirzepatido.

Septyniose publikacijose pacientai 2TCD koregavo tik metforminu kartu su tyrimo metu skiriamais GLP-1RA [25,31,32,36,37,40,41]. Šioje tiriamųjų grupėje didžiausias svorio pokytis pastebėtas kartu su metforminu skiriant dvigubą GIP/GLP1 receptorių agonistą tirzepatidą [32]. Svorio pokytis buvo -7,6 kg vartojant 5 mg dozę, -9,3 kg vartojant 3 mg dozę, -11,2 kg vartojant 15 mg dozę 40 savaitių. Tame pačiame tyrime kitoje kontrolinėje grupėje buvo skiriamas GLP-1RA semaglutidas ir vartojant 1 mg dozę svorio pokytis buvo -5,7 kg per 40 savaitių. Dviejose publikacijose [36,37] buvo naudojamas semaglutidas tokia pačia 14 mg doze. Šių tyrimų rezultatai labai panašūs – svorio pokytis atitinkamai buvo -4,4 kg ir -4,7 kg. Kitose dviejose publikacijose [40,41] aprašytas semaglutido skyrimas mažesnėmis 0,5 mg ir 1 mg dozėmis. Rezultatai buvo panašūs. Vartojant 0,5 mg semaglutido, svorio pokytis buvo atitinkamai -4,6 kg ir -2,9 kg, o vartojant 1 mg semaglutido, pokytis atitinkamai -6,5 kg ir -4,2 kg. Pastebėta, kad tame tyrime, kuriame svorio pokytis buvo šiek tiek mažesnis [41], vartojant tokią pat dozę, tyrimo laikas taip pat buvo trumpesnis. Tyrimų rezultatai leidžia palyginti GLP-1RA veikimą kombinacijoje su metforminu ir be jo. Dviejuose tyrimuose [28,40] pacientams buvo skiriamas semaglutidas 0,5 mg ir 1 mg dozėmis. Viename tyrime buvo naudojama GLP-1RA monoterapija [28], o kitame kombinacija su metforminu [40]. Pastebėta, kad kartu vartojant semaglutidą ir metforminą pasiektas geresnis svorį mažinantis efektas. Svorio pokyčiai vartojant 0,5 mg dozę atitinkamai buvo -1,4 kg vartojant tik GLP-1RA ir -4,6 kg vartojant vaistų kombinaciją; vartojant 1 mg dozę, svorio pokyčiai atitinkamai buvo -3,2 kg vartojant tik GLP-1RA ir -6,5 kg vartojant vaistų kombinaciją.

Žinant insulinu ir sulfanilšlapalo veikimo mechanizmą kaupti atsargas glikogeno ir riebalų pavidalu [15,23], svarbu pastebėti šių medikamentų poveikį analizuotuose tyrimuose. Dviejuose tyrimuose [29,32] buvo naudojamas dvigubas GIP/GLP-1 receptorių agonistas tirzepatidas vienodomis dozėmis (5 mg, 10 mg, 15 mg) ir tyrimas truko tiek pat laiko (40 savaitių), tačiau viename tyrime papildomai buvo vartojamas insulinas, o kitame – metforminas. Išanalizavus tyrimus pastebėta, kad svorio pokytis buvo mažesnis insuliną vartojusių asmenų grupėje (atitinkamai -5,4 kg, -7,5 kg, -8,8 kg), o metforminą vartojusių asmenų grupėje pokytis didesnis (atitinkamai -7,6 kg, -9,3 kg, -11,2 kg). Dar prastesnis poveikis svorio mažinimui pastebėtas tyrime [34], kurioje tirzepatidas tomis pačiomis dozėmis (5 mg, 10 mg, 15 mg)

buvo vartojamas su sulfanilšlapalu. Svorio pokytis buvo dar menkesnis, palyginus su analizuotu insulinu poveikiu (atitinkamai -5 kg, -7 kg, -7,2 kg). Pastebėtina, kad kontrolinėse tyrimų grupėse, nevartojusiose GLP-1RA, matomas priešingas poveikis svorio mažėjimui vartojant insuliną ar sulfanilšlapalą. Pirmoje publikacijoje aprašytame tyrime [34] tik sulfanilšlapalu ir insulinu gydytų pacientų svoris padidėjo 1,5 kg, antroje publikacijoje [35] – gydytų tik insulinu svoris padidėjo 1,29 kg, o paskutiniame tyrime [30] tik sulfanilšlapalu gydytų pacientų svoris padidėjo 0,86 kg.

Rezultatų aptarimas

Tyrimuose naudojamos skirtingos vaistų dozės ir nevienodas gydymo laikas riboja šios sisteminės literatūros analizę ir sunkino skirtingų tyrimų rezultatų palyginimą. Analizuojant publikacijų duomenis pastebėta, kad tiek tyrimo laikas, tiek GLP-1RA dozė turi įtakos svorio pokyčiui – kuo ilgesnis buvo tyrimas ir kuo didesnė vaisto dozė buvo skiriama pacientams, tuo daugiau svorio jie neteko.

Išanalizavus publikacijas pastebėta, kad dvigubas GIP/GLP-1 receptorių agonistas efektyviau mažina svorį nei GLP-1RA monoterapija. Nors GLP-1RA turi reikšmingą poveikį svorio mažėjimui, tačiau siekiant geresnio efekto ir didinant dozes, dažniau pasireiškia nepageidaujamos virškinamojo trakto reakcijos (pykinimas, vėmimas) ir pacientai išsenka [10]. Pastebėta, kad GIP inkretinas turi panašų poveikį svorio mažinimui [13]. Šis peptidas reguliuoja kūno svorį per CNS centrus ir pasižymi sinergistiniu poveikiu su GLP-1 peptidu – veikdami kartu inkretinai lengviau sugeneruoja signalus pogumburyje, lemiančius mažesnę kalorijų vartojimą [12]. Tyrimų duomenimis, GIP taip pat gali mažinti kai kurių medikamentų nepageidaujamą poveikį virškinamajam traktui. Kelinama hipotezė, jog šis peptidas gali slopinti GLP-1RA sukeltą pykinimą, didinant dozes [12,13]. Šiuo metu manoma, kad lėtinis GIP receptorių stimulus adipocituose desensibilizuoja receptorius ir pradeda blokuoti su maistu gaunamų riebalų kaupimą WAT – tokiu būdu slopina svorio didėjimą [12]. Šie duomenys nėra galutinai patvirtinti. Vartojant dvigubą GIP/GLP-1 receptorių agonistą, greičiau pasiekiamas anorektinis poveikis ir galbūt palengvinamos nepageidaujamos virškinamojo trakto reakcijos.

Septyniuose tyrimuose, aprašytuose sisteminę literatūrą analizei atrinktose publikacijose, pacientai vartojo metforminą - pirmo pasirinkimo vaistą 2TCD gydymui. Remiantis naujausiais duomenimis ir tyrimo rezultatais pastebėta, kad metforminas mažina kūno svorį keliais skirtingais mechanizmais [21]. Šis medikamentas skatina žarnyno peptidų sekreciją, dalyvauja sužadinant aferentinius signalus iš virškinamojo trakto, lėtina metabolizmą veikdamas į CNS bei mažina suvartojamo maisto kiekį, sukeldamas nepageidau-

jamais reakcijas [22]. Išnagrinėjus tyrimus pastebėta, kad pacientus gydant GLP-1RA kartu su metforminu pasiekiamas reikšmingesnis svorio mažinimo rezultatas, nei monoterapija GLP-1RA.

Keturiuose analizuojamuose tyrimuose pacientai 2TCD gydymui vartojo insuliną ir sulfanilšlapalą. Pastarasis medikamentas yra insulino sekreciją skatinantis vaistas [23]. Veikiant insulinui, gliukozės perteklius kaupiamas kepenyse, raumenyse glikogeno pavidalu, o riebaliniame audinyje lipidų pavidalu [17]. Šis mechanizmas lemia didėjančią kūno svorio didėjimą [15]. Išanalizavus publikacijas pastebėta, kad tiriamųjų grupėse, kuriose kombinacijoje su GLP-1RA buvo vartojamas insulinas ar sulfanilšlapalas, poveikis svorio kritimui buvo mažesnis.

GLP-1 receptorių agonistai yra visapusiškai naudingi vaistai cukrinio diabeto gydymui, nes koreguoja glikemiją kraujyje tiesioginiu ir netiesioginiu būdu. Tiesiogiai GLP-1 fiziologiškai mažina gliukozės koncentraciją kraujyje, didindamas insulino sekreciją ir slopindamas gliukagono išskyrimą [10]. Netiesiogiai GLP-1 receptorių agonistai kontroliuoja cukrinį diabetą, mažindami svorį. Kūno masės indekso didėjimas susijęs su laipsnišku 2TCD išsivystymo rizikos didėjimu. Esant dideliame riebalų kiekiui, sutrinka daugelio organų atsparumas insulinui ir sutrinka kasos β ląstelių insulino sekrecijos funkcija. Tai sukelia glikemijos disbalansą ir gali paskatinti 2TCD vystymąsi. Svorio mažinimas su GLP-1 receptorių agonistais mažina 2TCD sukeltus medžiagų apykaitos sutrikimus. Vidutinis (5–10 proc.) svorio netekimas pagerina glikemijos kontrolę, o didesnis svorio netekimas gali padėti pasiekti 2TCD remisiją [45].

Išvados

1. Visais nagrinėtais 2TCD atvejais buvo nustatytas svorio mažėjimas, naudojant GLP-1RA hiperglikemijos gydymui.
2. Didesnė GLP-1RA dozė ir ilgesnis vartojimo laikas turi reikšmingesnį poveikį kūno svorio mažėjimui.
3. Didžiausias svorio sumažėjimas buvo nustatytas vartojant tirzepatidą - GIP/GLP-1 receptorių agonistą.
4. Metformino vartojimas monoterapijoje mažina kūno svorį, tačiau geresnis jo poveikis pasireiškia vartojant jį kartu su GLP-1RA.
5. GLP-1RA kombinacija su dieta šiek tiek pagerina svorio mažinimo efektyvumą.
6. Insulinas ir sulfanilšlapalas susilpnina GLP-1RA efektyvumą svorio mažėjimui.

Literatūra

1. World Obesity Day 2022 - Accelerating action to stop obesity. <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity->

- day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity
2. Hachuła M, Kosowski M, Zielańska K, Basiak M, Okopień B. The Impact of Various Methods of Obesity Treatment on the Quality of Life and Mental Health-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph20032122>
3. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Advances in Nutrition* 2019;10(Suppl 1):S4. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
4. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *Am J Manag Care* 2016;22(7 Suppl):s176-85.
5. FDA approves weight management drug for patients aged 12 and older | FDA . <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older>
6. FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management | FDA . <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>
7. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310(10):R885. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00520.2015>
8. Grill HJ. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity. *Endocrinology* 2020;161(8):1-14. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa093>
9. Laurindo LF, Barbalho SM, Guiguer EL, de Souza M da SS, de Souza GA, Fidalgo TM, et al. GLP-1a: Going beyond Traditional Use. *Int J Mol Sci* 2022;23(2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020739>
10. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(12):728-42. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>
11. Hayes MR, De Jonghe BC, Kanoski SE. Role of the Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor in the Control of Energy Balance. *Physiol Behav* 2010;100(5):503. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.02.029>
12. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(6):410-21. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>
13. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig* 2010;1(1-2):8. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>
14. Zaffina I, Pelle MC, Armentaro G, Giofrè F, Cassano V, Sciacqua A, et al. Effect of dual glucose-dependent insulinotropic peptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonist on weight loss in subjects with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1095753. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1095753>
15. Hodish I. Insulin therapy, weight gain and prognosis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(9):2085-92. <https://doi.org/10.1111/dom.13367>

16. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest* 2021;131(1).
<https://doi.org/10.1172/JCI142241>
17. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci* 2021;22(12).
<https://doi.org/10.3390/ijms22126403>
18. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *StatPearls* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
19. Yap MKK, Misuan N. Exendin-4 from *Heloderma* suspectum venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124(5):513-27.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13169>
20. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther* 2021;38(6):2821-39.
<https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>
21. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, et al. Long-term Weight Loss with Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med* 2019;170(10):682.
<https://doi.org/10.7326/M18-1605>
22. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep* 2019;8(2):156-64.
<https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
23. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther* 2019;36(1):44.
<https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8>
24. GLP-1 receptorių agonistai. *Ligos.lt*. <https://ligos.lt/lt/m/vaistu-saveikos/glp-1-receptoriu-agonistai/>
25. Del Prato S, Kang J, Trautmann ME, Stewart J, Sorli CH, Derwahl M, et al. Efficacy and safety of once-monthly efpeglenatide in patients with type 2 diabetes: Results of a phase 2 placebo-controlled, 16-week randomized dose-finding study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(7):1176-86.
<https://doi.org/10.1111/dom.14020>
26. Saxena AR, Frias JP, Brown LS, Gorman DN, Vasas S, Tsamandouras N, et al. Efficacy and Safety of Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron for Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(5):e2314493.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.14493>
27. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. 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(5):1085-93.
<https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
28. Kaku K, Yamada Y, Watada H, Abiko A, Nishida T, Zacho J, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(5):1202-12.
<https://doi.org/10.1111/dom.13218>
29. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(6):534-45.
<https://doi.org/10.1001/jama.2022.0078>
30. Chen YH, Huang CN, Cho YM, Li P, Gu L, Wang F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(9):2121-30.
<https://doi.org/10.1111/dom.13340>
31. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, Bartaskova D, Cox DA, Woodward B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(9):2048-57.
<https://doi.org/10.1111/dom.13764>
32. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503-15.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>
33. Frias JP, Choi J, Rosenstock J, Popescu L, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Efglenatide Monotherapy Versus Placebo in Type 2 Diabetes: The AMPLITUDE-M Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2022;45(7):1592.
<https://doi.org/10.2337/dc21-2656>
34. Gao L, Lee BW, Chawla M, Kim J, Huo L, Du L, et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med* 2023;29(6):1500-10.
<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02344-1>
35. Joubert M, Opigez V, Pavlikova B, Peyro Saint Paul L, Jeandidier N, Briant AR, et al. Efficacy and safety of exenatide as add-on therapy for patients with type 2 diabetes with an intensive insulin regimen: A randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):374-81.
<https://doi.org/10.1111/dom.14225>
36. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394(10192):39-50.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
37. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019;42(12):2272-81.
<https://doi.org/10.2337/dc19-0883>

38. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(15):1466-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
39. Capehorn MS, Catarig AM, Furlberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020;46(2):100-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
40. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):275-86. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
41. Ji L, Dong X, Li Y, Li Y, Lim S, Liu M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):404. <https://doi.org/10.1111/dom.14232>
42. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019;42(12):2262-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530667/>
43. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(6):2291-301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
44. Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(2):378-88. <https://doi.org/10.1111/dom.13082>
45. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why Does Obesity Cause Diabetes? *Cell Metab* 2022;34(1):11. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.012>

THE IMPACT OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON WEIGHT LOSS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

M. Viliušytė, A. Maleckas, M. Malinauskas

Keywords: GLP-1 receptor agonist, overweight, obesity, body weight reduction, type 2 diabetes mellitus.

Summary

One of the world's biggest problems is the obesity pandemic. Higher body weight has a negative impact on health - people are more likely to suffer from cardiovascular diseases, gastrointestinal diseases, and metabolic diseases, especially type 2 diabetes mellitus (T2DM). The main methods used to treat obesity are conservative treatment, pharmacotherapy, and bariatric surgery. One of the newest known medical treatments for weight loss is GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA).

The aim of the study - to evaluate the effect of GLP-1RA on weight loss in the treatment of patients with T2DM.

Material and methods. The literature search started on September 1, 2023, and ended on October 1, 2023. The search for articles was performed in PubMed and ScienceDirect databases. Inclusion criteria were research articles published less than ten years ago, written in English, with subjects aged 18 years or older. The research strategy identified 1254 publications of which 20 were included in the systematic analysis.

Results. In all studies, GLP-1RA monotherapy has been shown to have a beneficial effect on weight loss in patients with T2CD. The effect on weight loss with GLP-1RA depends on both the dose and the duration of the treatment. Slightly greater weight loss has been observed when controlling T2CD with GLP-1RA combined with diet. Analysis of published data showed a less significant effect on weight loss with the combination of GLP-1RA with insulin and sulphonylureas compared to GLP-1RA monotherapy. Meanwhile, other antidiabetic drugs (GIP receptor agonist, metformin) were found to increase the effects of GLP-1RA and the combination of these drugs was found to be the most effective in reducing weight.

Conclusion. GLP-1RA reduces weight loss in patients with T2CD, independent of concomitant use of other antidiabetic drugs.

Correspondence to: migleviliusyte@gmail.com

Gauta 2023-11-29