

# Leczenie otyłości a choroby układu sercowo-naczyniowego — gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy?

Obesity and cardiovascular diseases: where are we now and where are we heading?

Aleksander Siniarski<sup>1, 2</sup> , Grzegorz Gajos<sup>1, 2</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

## STRESZCZENIE

Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2016 roku ponad 1,9 miliarda dorosłych w wieku co najmniej 18 lat miało nadwagę, a spośród nich ponad 650 milionów spełniało kryteria rozpoznania otyłości. Ponadto nie ulega wątpliwości, że otyłość wiąże się z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym z poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ponad 2-krotnie zwiększając ryzyko wystąpienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i miażdżycy. Historia farmakoterapii jest długa i sięga lat 40. XX wieku. Niemniej skuteczność niektórych dostępnych wówczas leków była niezadowalająca oraz wiązała się z poważnymi działaniami niepożądanymi. Ostatnie lata przyniosły nowe doniesienia na temat leków z grupy agonistów receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1, wyjściowo badane w cukrzycy, które okazały się korzystnie wpływać na ograniczenie śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz całkowitej. Trwają badania służące ocenie leków z tej grupy we wskazaniu otyłości lub nadwagi pod kątem sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Celem niniejszej publikacji było zebra-

nie dostępnej wiedzy na temat farmakoterapii otyłości, szczególnie w kontekście współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego, tak powszechnych w tej grupie pacjentów.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 171–182*

**Słowa kluczowe:** otyłość, nadwaga, farmakoterapia, sercowo-naczyniowe, GLP-1

## ABSTRACT

According to the World Health Organization, in 2016, more than 1.9 billion adults were overweight, and of these, more than 650 million meet the criteria for the diagnosis of obesity. Moreover, there is no doubt that obesity is associated with adverse health consequences, including serious cardiovascular complications, increasing more than twice the risk of diabetes, hypertension, and atherosclerosis. The history of pharmacotherapy goes back to the 1940s. Nevertheless, the effectiveness of some of the drugs available at that time was unsatisfactory and was associated with severe side effects. Recent years have brought new data on the glucagon-like peptide 1 receptor agonists, initially investigated in type 2

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gajos  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Instytut Kardiologii, Wydział Lekarski  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*  
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków  
tel. +48 12 614 22 18  
e-mail: grzegorz.gajos@uj.edu.pl

diabetes, which showed to have a positive impact on cardiovascular and total mortality. Currently, studies are underway to assess the cardiovascular outcomes of these drugs in the obesity and overweight population. This publication aims to gather the available knowledge on the phar-

macotherapy of obesity, especially in the high cardiovascular risk patients.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 171–182*

**Key words:** obesity, overweight, pharmacotherapy, cardiovascular, GLP-1

## WPROWADZENIE

Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zarówno otyłość, jak i nadwagę definiuje się jako nadmierne i nieprawidłowe nagromadzenie w organizmie tkanki tłuszczowej, które stanowi zagrożenie dla zdrowia [1]. Z tego względu otyłość jest traktowana jako choroba przewlekła, a co za tym idzie, została wpisana na listę Międzynarodowych Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Classification of Diseases, Tenth Revision*) [2]. Według WHO w 2016 roku ponad 1,9 miliarda dorosłych w wieku co najmniej 18 lat miało nadwagę, a spośród nich ponad 650 milionów było otyłych [1]. Nie ulega wątpliwości, że występowanie u danego pacjenta otyłości wiąże się z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym z poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi [2]. Dowiedziono, że otyłość ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz miażdżycy [2–5]. Co więcej, występowanie otyłości zwiększa również ryzyko występowania chorób nowotworowych, takich jak rak endometrium, piersi, jajników, wątroby, pęcherzyka żółciowego czy gruczołu krokowego [2, 6, 7]. Według WHO nadwagę rozpoznaje się wtedy, gdy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi  $25 \text{ kg/m}^2$  oraz nie przekracza  $30 \text{ kg/m}^2$ , natomiast otyłość rozpoznaje się wtedy, gdy BMI wynosi co najmniej  $30 \text{ kg/m}^2$ . Z kolei na podstawie obwodu tali, zmierzonego w połowie odległości między podżebrzami a kolcami biodrowymi, w populacji europejskiej otyłość rozpoznaje się u kobiet, gdy przekracza ona 80 cm, a u mężczyzn 94 cm. Otyłość brzuszna można również rozpoznać na podstawie stosunku szerokości obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*). Wartość WHR ponad 0,8 oraz więcej niż 1,0, odpowiednio, u kobiet oraz mężczyzn oznacza otyłość [8]. W przeprowadzonych badaniach wykazano istotny związek wielkości BMI z zapadalnością na wiele chorób (w tym szczególnie układu sercowo-naczyniowego), ale

również z ryzykiem zgonu [9]. Warto wspomnieć, że na otyłość w Polsce choruje około 8 milionów osób, a ryzyko występowania zarówno nadwagi, jak i otyłości znacznie się zwiększyło w ostatnich latach [2]. Jest to szczególnie ważne w kontekście aktualnej pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), która w związku z niekorzystnymi zmianami stylu życia (*lockdown*) spowodowała wzrost występowania otyłości. Ponadto obecność otyłości pogarsza przebieg infekcji oraz rokowanie, jeśli wystąpi COVID-19 [10].

Dowiedziono, że od 1975 roku liczba osób z otyłością na całym świecie prawie się potroiła [1]. Niedawno opublikowano analizę dwunastu przeglądów systematycznych, do której włączono łącznie wyniki 53 metaanaliz (w tym > 501 badań kohortowych) oraz 12 badań z randomizacją mendelowską (ang. *mendelian randomization*). Wykazano w niej, że wzrost BMI wiązał się z wyższym ryzykiem choroby wieńcowej, niewydolności serca, migotania przedsionków, udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego, zwężenia zastawki aortalnej, zatorowości płucnej oraz żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej [11]. Co więcej, w analizach obejmujących randomizację mendelowską udowodniono przyczynowy związek między otyłością oraz wszystkimi wyżej wymienionymi zmiennymi, poza udarem mózgu [11]. Zwiększenie BMI o  $5 \text{ kg/m}^2$  powodowało wzrost względnego ryzyka sercowo-naczyniowego od 10% dla udaru mózgu do nawet 49% dla nadciśnienia tętniczego [11]. Ciekawym jest jednak fakt, że mimo istotnej wykazanej zależności między otyłością a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w analizie mendelowskiej nie dowiedziono przyczynowego związku otyłości ze śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny [11]. Niemniej w innej metaanalizie wykazano istotny wzrost śmiertelności całkowitej dla wszystkich stopni otyłości w porównaniu z prawidłową masą ciała (BMI  $18,5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ ), poza otyłością I stopnia (BMI  $30\text{--}35 \text{ kg/m}^2$ ) [12]. Wpływ otyłości na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego wydaje się zatem dobrze udoku-

mentowany, lecz bezpośredni jej wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny jest bardziej skomplikowany, a dostępne dane dostarczają sprzecznych wyników [11, 12]. Nie zmienia to faktu, że otyłość istotnie wpływa na wzrost chorobowości z powodu wymienionych wyżej schorzeń układu sercowo-naczyniowego i zwiększa ryzyko poważnych komplikacji.

### Zmiany stylu życia

Na początku należy wspomnieć o tym, że niezmiennym standardem postępowania u każdego chorego z otyłością jest systematyczna analiza nawyków dotyczących szeroko pojętego zdrowego stylu życia — zwiększenia aktywności fizycznej oraz przestrzegania zaleceń dietetycznych, a tym samym unikania przyrostu masy ciała oraz towarzysząca temu ocena występujących już u tego chorego czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca się (klasa zaleceń IA) redukcję masy ciała u chorych z nadwagą i otyłością w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, ograniczenia zaburzeń węglowodanowych oraz ograniczenia rozwoju cukrzycy typu 2 [13]. Rekomenduje się, aby ograniczenia energetyczne były podstawą postępowania służącego zmniejszeniu masy ciała [13]. Aktywność fizyczna jest niezbędna do utrzymania stopnia utraty masy ciała oraz, kolejno, do zapobiegania przyrostowi masy ciała „od bicia” [13]. W wytycznych wskazuje się, że dietę opartą na produktach roślinnych oraz hipokaloryczną dietę śródziemnomorską cechuje potencjał redukcji zarówno masy ciała, jak ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [13]. Podkreślono ponadto, że korzyści płynące z diety śródziemnomorskiej mają tendencję do utrzymywania się przez dłuższy czas w porównaniu z korzyściami wynikającymi z innych sugerowanych diet: nisko węglowodanowej; skupiającej się na ograniczonych grupach produktów (warzywa, owoce) lub polegającej na jedzeniu (bądź niejedzeniu) przez określony czas w ciągu dnia lub tygodnia [13]. Co więcej, jakość składników odżywczych w diecie — na przykład zastąpienie tłuszczów nienasyconych tłuszczami nasyconymi i włączenie węglowodanów bogatych w błonnik — decyduje o tym, czy dieta jest zdrowa na dłuższą metę [13]. Niemniej w niedawno opublikowanym badaniu dowiedziono, że u 5145 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadwagą lub otyłością, mimo istotnej utraty masy

ciała (8,6% vs. 0,7% po 1 roku oraz 6,0% vs. 3,5% na koniec analizy), wynikającej z intensywnych interwencji dietetycznych, nie udało się wykazać poprawy rokowania w grupie interwencyjnej po prawie 10 latach obserwacji [14]. Z kolei w innym badaniu przeprowadzonym wśród osób, u których wystąpiła cukrzyca typu 2, wartość BMI przed jej rozpoznaniem wiązała się z występowaniem powikłań mikronaczyniowych (choroba nerek, neuropatia i retinopatia), a zmniejszenie masy ciała u tych pacjentów (w porównaniu ze stabilną masą ciała) wiązało się z obniżeniem ryzyka tych powikłań [15]. Podobny związek BMI z powikłaniami makronaczyniowymi w omawianym badaniu był mniej jasny [15].

### Farmakoterapia otyłości — historia wzlotów i upadków

Wobec coraz większych potrzeb oraz niewystarczających efektów zmiany stylu życia od lat 40. ubiegłego wieku zaczęto badać różne substancje chemiczne mogące pomóc wyjść z tego impasu [16]. Do niedawna liczba zarejestrowanych przez dłuższy czas preparatów do leczenia otyłości nie wrosła, a większość z nich była krótko po wprowadzaniu wycofywana z rynku — głównie z powodu istotnych działań niepożądanych [16]. Pierwszym lekiem służącym do krótkotrwałego leczenia (< 3 miesięcy) otyłości była dezoksyfedryna, zwana inaczej metaamfetaminą, którą zarejestrowano w tym wskazaniu w 1947 roku. W ślad za nią weszły do użytku fenmetrazyna oraz fentermina. Ta ostatnia jest metylową pochodną amfetaminy powodującą zwiększenie liczby neuroprzebieżników z grupy katecholamin obwodowo oraz dopaminy i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym, co skutkuje pobudzeniem psychomotorycznym oraz zmniejszeniem łaknienia. Wszystkie powyższe substancje, ze względu na nasilone działania niepożądane oraz ryzyko uzależnienia, nie są już stosowane w leczeniu otyłości i wycofano je z rynku [16].

Lata 90. XX wieku przyniosły pojawienie się kolejnych substancji i połączeń do walki z otyłością [16]. Połączenie fenfluraminy i fenterminy oraz, do wykorzystania w monoterapii, deksfenfluraminę (izomer fenfluraminy) oraz sybutraminę zarejestrowano do przewlekłego leczenia otyłości [16, 17]. Niepokój niektórych organów regulacyjnych wzbudziły dane z badań na zwierzętach łączące deksfenfluraminę z neurotoksycznością oraz inne dane epidemiologiczne łączące deksfenfluraminę (w przypadku stosowania przewlekłego) ze zwiększonym ryzykiem pierwotnego nadciśnienia płucnego oraz występowania wad zastawkowych serca [17, 18].

Niemniej część ekspertów podkreślała, że w badaniach na zwierzętach analizowano dużo większe dawki deksfenfluraminy, a w innych badaniach przedklinicznych takich działań niepożądanych nie obserwowano [17]. Co więcej, stosowanie tej substancji w Europie dużo dłużej niż w Stanach Zjednoczonych Ameryki nie przyniosło danych na temat tak istotnych powikłań neurologicznych ani pulmonologicznych [17]. Z kolei w odniesieniu do sibutraminy, po publikacji wyników badania SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*), ujawniono, że pacjenci z nadwagą i otyłością oraz istniejącymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego długotrwale leczeni tą substancją cechowali się zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz udaru mózgu niezakończonych zgonem, ale nie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [19].

W 2018 roku w badaniu CAMELIA-TIMI 61 przedstawiono dane na temat działającego ośrodkowo (podwzgorze) wybiórczego agonisty receptora serotoninowego 5HT-2C — lorkaseryny [20]. Wykazano w nim, że w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (rozpoznana miażdżycy lub wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) z nadwagą lub otyłością lorkaseryna ułatwiała trwałą utratę masy ciała bez obserwowanej większej częstości poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (MACE, *major adverse cardiac events*) w porównaniu z placebo [20]. Jednak ze względu na doniesienia o większej częstości występowania nowotworów złośliwych — z jednym dodatkowym nowotworem zaobserwowanym na 470 pacjentów leczonych lorkaseryną przez jeden rok — Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała decyzję o wycofaniu tego leku z rynku oraz wstrzymaniu jego stosowania u pacjentów [21].

Orlistat, dostępny na rynku od roku 1998, jest najdłużej zarejestrowanym do tej pory preparatem w leczeniu otyłości [16]. Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) jest on swoistym, długodziałającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym, a jego działanie polega na ograniczeniu wchłaniania tłuszczów i zmniejszeniu liczby dostarczanych kalorii [22]. Działa on w świetle przewodu pokarmowego poprzez hamowanie aktywności lipazy i tym samym powoduje zatrzymanie hydrolizy spożytych triglicerydów do ulegających wchłonięciu wolnych kwasów tłuszczowych i monoglicerydów [22]. Podczas stosowania zalecanej dawki orlistatu wchłanianie tłuszczów ulega zmniejszeniu o około 30% [22]. Wska-

zania do stosowania orlistatu obejmują BMI większe lub równe 28 kg/m<sup>2</sup> (nadwaga oraz otyłość), a stosuje się go razem z dietą o umiarkowanie małej kaloryczności. Leczenie orlistatem należy przerwać po 12 tygodniach stosowania, jeśli nie uzyskano redukcji masy ciała o co najmniej 5% wartości wyjściowej [22]. W badaniu ORLiCARDIA (*ORLIstat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes*) dotyczącym pacjentów z zespołem metabolicznym oraz cukrzycą typu 2 wykazano, że leczenie orlistatem wiązało się z redukcją zarówno masy ciała i obwodu pasa, jak i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak zwiększone wartości: stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, skurczowego ciśnienia tętniczego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz wskaźnika HOMA-IR [23]. W opublikowanej niedawno metaanalizie autorstwa *Imperial Obesity Study Group* wykazano, że stosowanie orlistatu wiązało się z niższą częstością MACE, w tym nowo rozpoznanej niewydolności serca, niewydolności nerek oraz zgonu [24]. Badanie to uzupełnia aktualne dowody dotyczące znanej poprawy profili czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w leczeniu orlistatem, sugerując potencjalną rolę w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych [24].

Od czasu pojawienia się na rynku orlistatu do leczenia otyłości wprowadzono preparat złożony zawierający dwa ośrodkowo działające leki, naltrekson i bupropion, oraz leki, które naśladują działanie hormonu inkrzynowego — glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), które dokładniej omówiono w dalszej części artykułu.

### **Farmakoterapia w otyłości jako metoda poprawy rokowania sercowo-naczyniowego — obecne możliwości**

W Polsce obecnie do leczenia otyłości są zarejestrowane trzy leki — wymieniony już wcześniej 1) orlistat; 2) preparat złożony zawierający dwie substancje czynne, tj. chlorowodorek naltreksonu i chlorowodorek bupropionu, oraz 3) liraglutyd. Jak już wcześniej wspomniano, naltrekson/bupropion to połączenie dwóch leków działających na ośrodkowy układ nerwowy. Naltrekson jest antagonistą receptorów opioidowych, a jako pojedyncza substancja jest zarejestrowany do leczenia alkoholizmu w celu obniżenia ryzyka nawrotu choroby w mechanizmie wspomagającym abstynencję i zmniejszającym chęć spożycia alkoholu. Z kolei bupropion jest wybiórczym inhibitorem zwrotnego wychwytu neuronalnego

katecholamin (noradrenaliny i dopaminy). Jego stosowanie zaleca się w leczeniu ciężkich epizodów depresji oraz wspomagająco podczas leczenia uzależnienia od nikotyny. Połączenie naltreksonu i bupropionu wykazuje działanie anorektyczne poprzez długotrwałą aktywację neuronów anoreksygennych w podwzgórzu [2].

Zgodnie z ChPL preparat naltreksonu z bupropionem zaleca się w leczeniu otyłości jako uzupełnienie zmian behawioralnych, takich jak stosowanie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększenie aktywności fizycznej u osób dorosłych z wyjściowym BMI większym lub równym  $27 \text{ kg/m}^2$  (nadwaga i otyłość) oraz dodatkową chorobą związaną z otyłością, na przykład hipercholesterolemią, cukrzycą typu 2 lub kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [25]. W trzech badaniach III fazy, w 56. tygodniu leczenia tym preparatem złożonym, skuteczność procentowej redukcji masy ciała w porównaniu z placebo wyniosła: 5,4 *versus* 1,3%; 8,1 *versus* 4,9% oraz 3,7 *versus* 1,7%. Warto jednak wspomnieć, że w grupie przyjmującej naltrekson/bupropion badanie ukończyło w wyżej wymienionych badaniach III fazy, odpowiednio, 55,0% 53,3% i 54% chorych. Z kolei w czwartym badaniu III fazy (28 tyg. obserwacji) substancje aktywne przyjmowało finalnie tylko 65,6% chorych (67,3% w grupie otrzymującej placebo), a zmniejszenie masy ciała wyniosło 5,7% w porównaniu z 1,9% (placebo) [2, 25]. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem leku są nudności, wymioty oraz zaparcia, które według ChPL w większości przypadków przemijają i ustępują w ciągu kilku tygodni [25]. Poza tym często występują ból głowy, zawroty głowy i bezsenność, które również mogą prowadzić do przerwania terapii [2, 25]. W 2011 roku, po zgłoszeniu przez FDA zastrzeżeń dotyczących terapii naltreksonem/bupropionem w kontekście jego sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, głównie wzrostu ciśnienia tętniczego, rozpoczęto badanie LIGHT, w którym miano ostatecznie wykazać bezpieczeństwo leku pod kątem częstości występowania MACE [26, 27]. Badanie to jednak przedterminowo przerwano, a dostępna okresowa analiza wskazująca 25% oraz 50% założonych wstępnie punktów końcowych ujawniła, że u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie obserwowano, założonego na początku badania, 2-krotnego wzrostu ryzyka MACE w grupie pacjentów leczonych tym lekiem skojarzonym w porównaniu z podawaniem placebo. Niemniej, ze względu na charakter badania typu *non-inferiority*, miało ono moc wykluczenia jedynie 1,4-krotnego

wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z lekiem. W związku z powyższym potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe związane z leczeniem otyłości połączeniem naltreksonu z bupropionem pozostały niejasne i powinny zostać ocenione w odpowiednio zaprojektowanym badaniu klinicznym o właściwej mocy statystycznej [26, 27].

### Liraglutyd

Kolejną grupą leków, której przedstawiciel — liraglutyd — jest stosowany do leczenia otyłości, są agonści receptora GLP-1. Ten lek z grupy hormonów inkretynowych wyjściowo zarejestrowano do leczenia chorych na cukrzycę typu 2 jako uzupełnienie zalecanej diety oraz wysiłku fizycznego u dorosłych i dzieci po 10. roku życia zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi i/lub insuliną. W badaniu LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results*) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe liraglutylu u chorych na cukrzycę typu 2 [28]. Wykazano w nim, że dodanie liraglutylu, w porównaniu z placebo, do standardowej terapii hipoglikemizującej wiązało się z niższym odsetkiem wystąpienia MACE złożonych ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem [28]. Co więcej, leczenie liraglutylu chorych na cukrzycę typu 2 oraz obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w porównaniu ze stosowaniem placebo, było również związane z mniejszym odsetkiem rozwoju i progresji cukrzycowej choroby nerek [29].

W badaniu SCALE oceniano wpływ 3 mg liraglutylu podawanego podskórnie raz/dobę (większa dawka niż w leczeniu cukrzycy) u pacjentów bez cukrzycy typu 2 i z BMI większym lub równym  $30 \text{ kg/m}^2$  albo większym lub równym  $27 \text{ kg/m}^2$  oraz nieleczoną dyslipidemią lub nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z placebo [30]. Po obserwacji wynoszącej 56 tygodni zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o ponad 5% u 63,2% pacjentów leczonych liraglutylu w porównaniu z 27,1% przyjmujących placebo, a redukcja wyjściowej masy ciała o ponad 10% wyniosła, odpowiednio, 33,1% i 10,6% [30]. Do obserwowanych działań niepożądanych leku należały nudności i biegunka o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, lecz poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6,2% pacjentów leczonych liraglutylu oraz u 5% w grupie otrzymującej placebo [30]. Podobne badanie kliniczne z udziałem młodocianych dorosłych zaprojek-

towano dla pacjentów z otyłością w wieku 12–18 lat [31]. Wykazano w nim, że podawanie 3 mg liraglutynu podskórnie (raz/d.), podobnie jak w poprzednim badaniu, wiązało się z istotnym spadkiem BMI w porównaniu ze stosowaniem placebo (spadek o  $\geq 10\%$  wyjściowej masy ciała osiągnęło 26,1% leczonych liraglutynem oraz 8,1% przyjmujących placebo) [31].

Co więcej, w badaniu koreańskim prowadzonym z założeniem ukazania codziennej praktyki klinicznej, bez intensywnej interwencji modyfikującej styl życia, również wykazano, że stosowanie liraglutynu w dawce 3 mg podskórnie (raz/d.) skutkowało zmniejszeniem masy ciała oraz BMI po 2, 4 oraz 6 miesiącach leczenia wynoszącym ostatecznie, odpowiednio,  $-5,10$  kg oraz  $-1,88$  kg/m<sup>2</sup> [32]. Z dostępnych do tej pory badań można wnioskować, że liraglutyn jest zarówno skutecznym, jak i bezpiecznym lekiem nie tylko u chorych z izolowaną otyłością, ale także u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez niej.

W badaniach SCALE i LEADER zarówno stężenie hemoglobiny glikowanej, jak i glikemia na czczo były istotnie niższe w grupach leczonych liraglutynem [28, 30]. Niemniej epizody istotnej hipoglikemii obserwowano zaledwie u 1,3% w grupie leczonej liraglutynem w porównaniu z 1,0% otrzymujących placebo w badaniu SCALE oraz odpowiednio u 2,4% w porównaniu z 3,3% w badaniu LEADER, w którym wykazano, że w grupie leczonej liraglutynem odsetek ciężkich hipoglikemii był o 31% niższy niż w grupie przyjmującej placebo [28]. Spośród innych, często pojawiających się działań niepożądanych występowały nudność, wymioty oraz biegunka. Objawy te notuje się z częstością 9–21% i zwykle występują na początku leczenia; u większości pacjentów stopniowo ustępują. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach leczenia. Dawka początkowa liraglutynu to 0,6 mg/dobę. Należy ją zwiększać stopniowo o 0,6 mg/dobę w odstępach co najmniej 7 dni, do maksymalnej dawki 3 mg/dobę. Jeśli w kolejnych 2 tygodniach po zwiększeniu dawki pojawiają się objawy świadczące o złej tolerancji leku, to należy rozważyć zakończenie leczenia [33].

### Semaglutyn

Semaglutyn jest kolejną cząsteczką z grupy agonistów receptora GLP-1, której stosowanie oceniono u chorych z nadwagą, otyłością i/lub cukrzycą typu 2 pod kątem redukcji masy ciała oraz ewentualnych incydentów sercowo-naczyniowych. Lek ten uzyskał pozytywną re-

komendację FDA. W przeprowadzonych badaniach SUSTAIN 6 oraz PIONNER 6 u chorych na cukrzycę badano wpływ stosowania odpowiednio podskórnej oraz doustnej postaci semaglutynu na MACE [34]. Wyniki badania SUSTAIN 6 przeprowadzonego u osób z cukrzycą typu 2 otrzymujących raz w tygodniu podskórną postać semaglutynu w dawce 0,5 mg lub 1,0 mg (w porównaniu z placebo) wykazały istotne (było to badanie typu *non-inferiority*) 26-procentowe zmniejszenie występowania złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu [34]. Z kolei w badaniu PIONNER 6 z udziałem chorych na cukrzycę typu 2 oceniono częstość występowania MACE obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu [35]. Wykazano, że doustna postać semaglutynu obniżała o 21% ryzyko wyżej wymienionego głównego złożonego punktu końcowego [35]. Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 3,8% pacjentów w grupie leczonej doustnym semaglutynem oraz u 4,8% w grupie przyjmującej placebo ( $p < 0,001$  dla równoważności) [35].

Przeprowadzono również serię badań o akronimie STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) w celu wykazania skuteczności semaglutynu w postaci podskórnej w porównaniu z placebo w redukcji masy ciała.

Do badania STEP 1 włączono 1961 osób dorosłych z BMI większym lub równym 30 kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 27$  u osób obciążonych  $\geq 1$  dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), ale niechorujących na cukrzycę [36]. Chorych tych poddano randomizacji do 68-tygodniowego leczenia semaglutynem w dawce 2,4 mg raz w tygodniu (dawka większa niż stosowana w cukrzycy) lub przyjmowania placebo z towarzyszącą zmianą stylu życia w obu grupach badania [36]. Po zakładanym czasie obserwacji stwierdzano trwałą i istotną klinicznie utratę masy ciała:  $-14,9\%$  w grupie leczonej semaglutynem w porównaniu z  $-2,4\%$  w grupie przyjmującej placebo. Ponadto więcej uczestników badania leczonych semaglutynem w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo osiągnęło redukcję masy ciała na poziomie co najmniej 15%. Było to, odpowiednio, 50,5% w porównaniu z 4,9% pacjentów.

Z kolei STEP 2 było przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem randomizowanym, do którego włączono pacjentów z BMI większym lub równym 27 kg/m<sup>2</sup> i stężeniem

hemoglobiny glikowanej wynoszącym 7–10% oraz cukrzycą typu 2 rozpoznaną co najmniej pół roku przed rozpoczęciem badania [37]. Podobnie jak w badaniu STEP 1 w badaniu STEP 2 również osiągnięto lepsze i klinicznie znaczące zmniejszenie masy ciała u chorych leczonym 2,4 mg semaglutynu podawanego raz w tygodniu w porównaniu ze stosowaniem placebo [37]. Tym razem zmiana średniej masy ciała, począwszy od wartości wyjściowej, a skończywszy na 68. tygodniu obserwacji, wyniosła –9,6% u pacjentów leczonych 2,4 mg semaglutynu w porównaniu z –3,4% u osób otrzymujących placebo [37].

Celem badania STEP 3 było porównanie wpływu semaglutynu w dawce 2,4 mg raz w tygodniu z placebo na kontrolę masy ciała podawanych jako uzupełnienie intensywnej terapii behawioralnej z początkową dietą niskokaloryczną u pacjentów z nadwagą lub otyłością [38]. Do badania włączono pacjentów bez cukrzycy oraz z nadwagą ( $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ), obciążonych co najmniej 1 chorobą współistniejącą, lub z otyłością ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [38]. Wykazano, że semaglutyn w dawce 2,4 mg w porównaniu z placebo skutkował znacznie większą utratą masy ciała w ciągu 68-tygodniowej obserwacji [38]. Szacowana średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła –16,0% dla semaglutynu w porównaniu z –5,7% u pacjentów przyjmujących preparat placebo [38]. Co więcej, wyższy odsetek uczestników w grupie leczonej semaglutynem w porównaniu z przyjmującymi placebo osiągnął utratę masy ciała co najmniej 10% lub 15% (odpowiednio 75,3% vs. 27,0% i 55,8% vs. 13,2%) [38].

W badaniu STEP 4 brali udział dorośli z rozpoznaną nadwagą lub otyłością, u których oceniano trwałość leczenia w zakresie redukcji masy ciała [39]. Początkowo uczestnicy badania przeszli 20-tygodniowe wstępne leczenie semaglutynem w dawce 2,4 mg dawkowanym raz w tygodniu, ze średnią utratą masy ciała wynoszącą 10,6%, a następnie przydzielono ich losowo do kontynuacji leczenia semaglutynem w porównaniu z przyjmowaniem placebo przez dodatkowe 48 tygodni [39]. Pod koniec tego czasu obserwacji średnia zmiana masy ciała okazała się istotnie różna między badanymi grupami i wyniosła odpowiednio –7,9% w porównaniu z +6,9% [39]. Jak więc widać, efekt działania tego agonisty receptora GLP-1 nie jest trwały, a zatem musi być kontynuowany, aby osiągnąć dalszą redukcję masy ciała.

Z kolei celem zaplanowanego badania STEP 5 jest ocena trwałości utraty masy ciała za pomocą 2,4 mg sema-

glutynu w porównaniu z placebo w ciągu 2 lat obserwacji u pacjentów z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy typu 2 [40]. Wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne.

Podsumowując, w serii badań z grupy STEP (1–5) analizowano skuteczność leczenia semaglutynem w dawce 2,4 mg, stosowanej raz w tygodniu u osób z otyłością w celu zmniejszenia masy ciała jako uzupełnienie zmian stylu życia, w tym oceniano tolerancję i bezpieczeństwa leczenia [40]. Obserwowano w nich obniżenie masy ciała na poziomie od –9,6 kg do –17,4 kg [40]. Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione badania z grupy STEP oraz wcześniejsze publikacje dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania u chorych na cukrzycę typu 2, w czerwcu 2021 roku FDA wydała pozwolenie na rejestrację semaglutynu w leczeniu nadwagi i otyłości [41]. Oczekiwana jest rejestracja europejska tego leku.

W badaniu SUSTAIN 6 stężenie hemoglobiny glikowanej obniżyło się z wyjściowego 8,7% do 7,6% w grupie otrzymującej 0,5 mg semaglutynu oraz do 7,3% w grupie leczonej dawką tego leku wynoszącą 1,0 mg [34]. W powyższym badaniu wykazano podobną częstość ciężkiej objawowej hipoglikemii (stężenie glukozy  $< 56 \text{ mg/dl}$ ) zarówno u chorych leczonych 0,5 mg, jak i 1,0 mg semaglutynu w porównaniu z podawaniem placebo (odpowiednio: 23,1% vs. 21,7% oraz 21,5% vs. 21,0%) [34]. Podobnie jak w przypadku liraglutynu, innymi często pojawiającymi się działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty oraz biegunka [42]. Objawy te występują z częstością 10–17%, zwykle na początku leczenia, i stopniowo ustępują [34]. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leku [42]. Dawka początkowa semaglutynu wynosi 0,25 mg (dawkowanie raz/tydz.). Następnie po 4 tygodniach należy ją zwiększyć do 0,5 mg/tydzień. Po kolejnych 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do docelowej, wynoszącej 1 mg/tydzień [42]. W przypadku stosowania równocześnie innych leków przeciwcukrzycowych, na przykład metforminy i/lub inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*), ich dotychczasowe dawki mogą pozostać niezmienione [42].

W niedawno wykonanej metaanalizie obejmującej 28 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych łącznie u ponad 50 tys. chorych, potwierdzono dobry profil bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii nadwagi lub otyłości, w tym jednego z agonistów receptora GLP-1 — liraglutynu [43]. Co więcej, wykazano, że utrata każdego kilograma masy ciała (niezależnie od

stosowanego leku) wiązała się z ograniczeniem śmiertelności całkowitej o 0,07% [43].

### **MECHANIZMY KARDIOPROTEKCYJNE GLP-1 — REDUKCJA TKANKI TŁUSZCZOWEJ, OGRANICZENIE STANU ZAPALNEGO, ZMNIĘSZENIE OBWODU PASA; LIPIDY, NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, BIAŁKO C-REAKTYWNE; WPLYW NA ŚRÓDBŁONEK I STABILIZACJĘ BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ**

Stabilna masa ciała jest utrzymywana dzięki dynamicznej równowadze, polegającej na regulacji poboru i wydatkowania energii z użyciem mechanizmów homeostatycznych [44]. Szacuje się, że potrzeba kumulacyjnego deficytu 3500 kcal, by zaobserwować redukcję masy ciała na poziomie 0,45 kg [44, 45]. Ta uproszczona zasada nie uwzględnia możliwych adaptacji fizjologicznych towarzyszących zmianie masy ciała, co jest szczególnie wyraźnie przy zmianie składu ciała [44]. Co więcej, potencjalnym czynnikiem zakłócającym utrzymanie utraty masy ciała jest fakt, że wydatek energetyczny zmniejsza się wraz z utratą masy ciała, co w połączeniu z podwyższoną homeostatyczną regulacją apetytu promuje zwiększenie masy ciała [44]. Dzięki mechanizmowi inkretynowemu peptyd GLP-1, który jest wydzielany przez komórki L w jelicie cienkim, zwiększa wydzielanie insuliny (zależnie od glukozy) w komórkach  $\beta$  trzustki oraz hamuje wytwarzanie glukozy przez wątrobę [44, 46, 47]. Co więcej, GLP-1 uznaje się za fizjologiczny, działający ośrodkowo regulator łaknienia, który ponadto — dzięki mechanizmowi opóźniania opróżniania żołądkowego — promuje redukcję masy ciała [44, 46, 47]. W niedawno przeprowadzonym badaniu SCALE, z udziałem pacjentów z nadwagą lub otyłością, którym dodatkowo do diety ubogokalorycznej dodawano liraglutyd w dawce 3 mg, wykazano istotne zmniejszenie masy ciała, wynoszące od 5,7% do 9,2% (6,0–8,8 kg) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,2% i 3,1% [0,2–3,0 kg]) [30]. Z kolei nowszy agonista receptora GLP-1 — semaglutyd — stosowany raz w tygodniu (podskórnie) w badaniach z grupy SUSTAIN wykazywał zależny od dawki wpływ na utratę masy ciała [48–50]. W badaniu służącym porównaniu skuteczności semaglutydu oraz liraglutytu w redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością dowiedziono, że semaglutyd w dawce co najmniej 0,2 mg istotnie bardziej zmniejszał masę ciała (–13,8% do –11,2% vs. –7,8%) [51]. Zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy farmakokinetyka liraglutytu w dawce 3 mg wykazała wyraźną zależność efektu klinicznego, czyli

redukcji masy ciała, od ekspozycji na substancję czynną [52–54]. Co więcej, zarówno wyjściowa masa ciała, jak i płeć pacjenta były istotnymi czynnikami wpływającymi na poziom ekspozycji na liraglutyd [52–54]. Z tego powodu na leczenie znacznie lepiej odpowiadały kobiety (ekspozycja jest u nich większa o ok. 32%) oraz pacjenci z mniejszą wyjściową masą ciała [52–54]. Ponadto w badaniu klinicznym LEADER wykazano nieznaczny, ale istotny statystycznie trwały spadek ciśnienia tętniczego, tj. –1,2 mm Hg skurczowego oraz –0,6 mm Hg rozkurczowego, u chorych leczonych agonistą receptora dla GLP-1 — liraglutydem [28]. Z kolei w badaniu SUSTAIN 6 średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w grupie leczonej semaglutydem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo było niższe o 1,3 mm Hg oraz o 2,6 mm Hg u pacjentów leczonych, odpowiednio, dawkami 0,5 mg oraz 1 mg tego leku [34]. Wskazuje to na potencjalną dodatkową korzyść z leczenia semaglutydem, co znalazło odzwierciedlenie w wytycznych ESC z 2019 roku dotyczących leczenia stanu przedcukrzycowego i cukrzycy, ponieważ właśnie u chorych na cukrzycę typu 2 uzyskano główne dowody skuteczności sercowo-naczyniowej tej grupy leków [55]. Również w wytycznych ESC, dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, wskazuje się, że orlistat, naltrekson/bupropion oraz liraglutyd w dużej dawce, które są zarejestrowane w leczeniu nadwagi i otyłości, mogą służyć jako dodatek do zmiany stylu życia wykorzystywany w celu utrzymania redukcji masy ciała [13]. Co więcej, podobnie jak w wytycznych ESC odnoszących się do leczenia cukrzycy, rekomenduje się w nich (I klasa zaleceń) stosowanie agonistów receptora GLP-1 u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), co ma udowodnione korzyści rokownicze w tej grupie chorych [13].

Obecnie są do dyspozycji mocne dowody na to, że przewlekły stan zapalny jest czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych, takich jak choroba wieńcowa oraz jej konsekwencje kliniczne, na przykład zawał serca [56]. Wywoływana przez bodźce prozapalne w komórkach śródbłonna naczyniowego ASCVD jest związana ze zwiększonym stężeniem w osoczu takich czynników prozapalnych, jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukina 6 (IL-6) oraz białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [56–58]. Z tego powodu uważa się, że miażdżycy jest przewlekłym stanem zapalnym wynikającym z inwazji i akumu-



lacji komórek piankowatych w ścianach tętnic, a zatem w bezpośredni sposób wpływającym na ich budowę, remodeling oraz płynące z tego konsekwencje [59]. Dlatego również w ostatnich dużych, randomizowanych badaniach klinicznych koncentrowano się właśnie na stanie zapalnym jako celu terapeutycznym. Udowodniono, że podawanie przeciwzapalnych leków, takich jak kolchicina [60, 61] oraz kanakinumab [62] — przeciwciała monoklonalne przeciw IL-1 $\beta$ , wiązało się z korzystnym rokowaniem u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zarówno liraglutyd, jak i semaglutyd wykazały również bezpośrednie działania przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe obserwowane w badaniach przedklinicznych [60, 61]. W niektórych danych potwierdzono przeciwzapalne działanie obu agonistów receptora dla GLP-1 [63, 64]. Podawanie natywnych agonistów receptora GLP-1 chorym na cukrzycę typu 1 powodowało redukcję stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 czy międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne (ICAM, *intercellular adhesion molecule*), oraz markerów stresu oksydacyjnego — prostaglandyny F2 (PGF2, *prostaglandin F2*) [63, 64]. Dostępne dane z badań klinicznych sugerują zatem bezpośredni wpływ przeciwzapalny agonistów receptora GLP-1, a dodatkowo może się to wiązać z redukcją innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadmierna masa ciała czy podwyższone stężenia glukozy oraz nieprawidłowe stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [65].

### TOCZĄCE SIĘ BADANIA TYPU *CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIALS (CVOT) NOWYCH CZĄSTECZEK W TERAPII OTYŁOŚCI*

Trwające badanie SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity*; numer identyfikacyjny w systemie ClinicalTrials.gov: NCT03574597) zaprojektowano, aby ocenić, czy u pacjentów z nadwagą lub otyłością (BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>) semaglutyd stosowany raz w tygodniu jako uzupełnienie standardowej opieki w obserwacji 2,5–5-letniej wpłynie na częstość występowania MACE. Do badania zostaną włączone osoby w wieku co najmniej 45 lat oraz z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, na przykład z przebyłym zawałem serca, przebyłym udarem niedokrwiennym lub krwotocznym albo objawową chorobą tętnic obwodowych z chromaniem przestankowym oraz wskaźnikiem kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) poniżej 0,85 (w spoczynku) lub po zabiegu rewaskularyzacji tętnic obwodowych, lub amputacji z powodu miażdżycy

w przeszłości. Pacjenci rozpoczynają leczenie podskórną postacią semaglutylu w dawce 0,24 mg, a dawka leku jest stopniowo zwiększana do docelowej, wynoszącej 2,4 mg. W badaniu SELECT założono rekrutację na poziomie ponad 17 tys. pacjentów; jego ukończenie zaplanowano na 2023 rok.

Kolejną cząsteczką, ocenianą w terapii nadwagi i otyłości, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 2, jest tirzepatyd. Jest to podwójny analog receptora GLP-1 oraz receptora polipeptydu inhibitującego żołądka (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*). W dotychczasowych badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że podawanie tirzepatylu wiązało się z istotnym obniżeniem stężenia hemoglobiny glikowanej (–2,4%) oraz masy ciała (–7,5 kg, –10,7 kg, –12,9 kg, odpowiednio, w grupach leczonych dawkami 5, 10 i 15 mg tirzepatylu) [66]. Bezpieczeństwo leczenia tirzepatylu jest obecnie oceniane w badaniu SURPASS-CVOT (*A Study of Tirzepatide [LY3298176] Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes*; numer identyfikacyjny w systemie ClinicalTrials.gov: NCT04255433), które jest dużym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym III fazy, służącym ocenie zarówno równoważności, jak i wyższości tirzepatylu w stosunku do dulaglutylu (agonista receptora GLP-1). Badanie SURPASS CVOT obejmie 12,5 tys. chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 40 lat, ze stężeniem hemoglobiny glikowanej od 7,5% do 10,5%, BMI większym lub równym 25 kg/m<sup>2</sup> oraz ASCVD.

Czas i przyszłe wyniki badań randomizowanych z sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi pokażą, czy agoniści receptora GLP-1 stosowani w dużych dawkach (np. semaglutyd 2,4 mg), czy podwójni agoniści zarówno GLP-1, jak i GIP będą przyszłością w leczeniu otyłości, biorąc pod uwagę zarówno skuteczność leczenia, jak i tolerancję oraz bezpieczeństwo.

### CHIRURGIA BARIATRYCZNA

Niniejsza publikacja jest głównie poświęcona farmakoterapii, lecz — jak wiadomo — nie jest to jedyna forma leczenia nadwagi czy otyłości oraz ich następstw, w tym zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niedawno opublikowano również wyniki badania, w którym retrospektywnie oceniano skuteczność operacyjnego leczenia otyłości. Wykazano w nim, że operacje bariatryczne (metaboliczne) u chorych na cukrzycę typu 2 wiązały się z obniżeniem częstości występowania MACE o 39%.

Zakres przeprowadzonych operacji obejmował wyłącznie żołądkowe (Roux–en–Y) [63%], rękawową resekcję żołądka (32%), regulowaną opaskę żołądkową (5%) oraz wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastniczym (*biliopancreatic diversion with duodenal switch*) (0,04%) [20]. W niedawno opublikowanej metaanalizie obejmującej dane z badań obserwacyjnych przeprowadzonych łącznie u prawie 175 tys. uczestników wykazano, że interwencja w postaci operacji bariatrycznej wiązała się ze znacznie niższymi wskaźnikami śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (redukcja ryzyka 49,2%) w porównaniu z innymi metodami leczenia otyłości (różna w poszczególnych badaniach) [66]. Obliczono, że aby zapobiec jednemu dodatkowemu zgonowi w obserwacji 10-letniej, należy wykonać średnio 8,4 takiej interwencji. Warto podkreślić, że korzyści związane z dłuższym przeżyciem były znacznie bardziej widoczne u osób z wcześniej istniejącą cukrzycą niż u osób bez cukrzycy [66]. Z kolei metaanaliza badań randomizowanych dotyczących operacyjnego leczenia otyłości i jej wpływu na sercowo-naczyniowe punkty końcowe nie wykazała korzyści pod względem poprawy rokowania w tej grupie pacjentów [66]. Aktualnie dostępne dane nie są zatem jednoznaczne w zakresie wpływu operacyjnego leczenia otyłości na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz całkowitą, a badania wymagają kontynuacji we właściwie dobranych grupach i odpowiedniego czasu trwania.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie wszystkich dotychczasowych danych z badań obserwacyjnych oraz randomizowanych trzeba przyznać, że brakuje jednoznacznych dowodów świadczących, że farmakoterapia otyłości zmniejsza częstość występowania MACE. Najwięcej obiecujących danych pochodzi z badań klinicznych przeprowadzonych u chorych z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2. Dane te wskazują na dużą skuteczność agonistów receptora GLP-1 w leczeniu nadwagi i otyłości oraz zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych. Toczące się badania, zarówno nad agonistami receptora GLP-1, jak i podwójnymi analogami GLP-1 oraz GIP, przyniosą nowe informacje dotyczące potencjalnej redukcji ryzyka MACE w tych grupach pacjentów.

## KONFLIKT INTERESÓW

Aleksander Siniarski — Novo Nordisk: honoraria za przygotowanie materiałów edukacyjnych; Grzegorz Gajos — Novo Nordisk, Lilly, Boehringer-Ingelheim.

## PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet 9 June 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (October 18, 2021).
- Placzkiewicz-Jankowska E, Czupryniak L, Strojek K, et al. Rozpoznanie i leczenie otyłości. Omówienie zasad postępowania zgodnie z aktualnymi wytycznymi. <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/258838.rozpoznanie-i-leczenie-otylosci-omowienie-zasad-postepowania-zgodnie-z-aktualnymi-wytycznymi> (February 23, 2021).
- Marques A, Peralta M, Naia A, et al. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018; 28(2): 295–300, doi: 10.1093/eurpub/ckx143, indexed in Pubmed: 29036436.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373(9669): 1083–1096, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4, indexed in Pubmed: 19299006.
- Manson JE, Colditz G, Stampfer M, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322(13): 882–889, doi: 10.1056/nejm199003293221303.
- Calle EE, Thun M. Obesity and cancer. *Oncogene*. 2004; 23(38): 6365–6378, doi: 10.1038/sj.onc.1207751.
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010; 15(6): 556–565, doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285, indexed in Pubmed: 20507889.
- Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491> (May 16, 2011).
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016; 353: i2156, doi: 10.1136/bmj.i2156, indexed in Pubmed: 27146380.
- Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 655–659, doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020, indexed in Pubmed: 32438328.
- Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3388–3403, doi: 10.1093/eurheartj/ehab454, indexed in Pubmed: 34333589.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1): 71–82, doi: 10.1001/jama.2012.113905, indexed in Pubmed: 23280227.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484, indexed in Pubmed: 34458905.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 145–154, doi: 10.1056/nejmoa1212914, indexed in Pubmed: 23796131.
- Polemiti E, Baudry J, Kuxhaus O, et al. BMI and BMI change following incident type 2 diabetes and risk of microvascular and macrovascular complications: the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia*. 2021; 64(4): 814–825, doi: 10.1007/s00125-020-05362-7, indexed in Pubmed: 33452586.
- Samborski P, Kucharski M. Historia otyłości jako zagadnienia medycznego. *Acta Medicorum Pol*. 2016; 6: 29–34.

17. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med.* 2005; 143(5): 380–385, doi: [10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013](https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013), indexed in Pubmed: [16144896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16144896/).
18. Cannistra LB, Davis SM, Bauman AG. Valvular heart disease associated with dexfenfluramine. *N Engl J Med.* 1997; 337(9): 636, doi: [10.1056/nejm199708283370912](https://doi.org/10.1056/nejm199708283370912), indexed in Pubmed: [9280831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9280831/).
19. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 905–917, doi: [10.1056/NEJMoa1003114](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003114), indexed in Pubmed: [20818901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818901/).
20. Aminian A, Zajchek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA.* 2019; 322(13): 1271–1282, doi: [10.1001/jama.2019.14231](https://doi.org/10.1001/jama.2019.14231), indexed in Pubmed: [31475297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475297/).
21. FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market. Potential risk of cancer outweighs the benefits. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market> (October 18, 2021).
22. Charakterystyka produktu leczniczego: Orlistat STADA 60 mg, kapsułki, twarde. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-07-26\\_SPC\\_OrlistatSTADA\\_60mg\\_VariA001\\_2012-06-11.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-26_SPC_OrlistatSTADA_60mg_VariA001_2012-06-11.pdf) (December 7, 2021).
23. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(9): 1393–1401, doi: [10.1185/030079904125004466](https://doi.org/10.1185/030079904125004466), indexed in Pubmed: [15383188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383188/).
24. Ardissino M, Vincent M, Hines O, et al. Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa133](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa133), indexed in Pubmed: [33991094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991094/).
25. Charakterystyka produktu leczniczego: Mysimba 8 mg + 90 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu. <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/ChPL%20Mysimba%202016.pdf> (December 7, 2021).
26. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the cardiovascular risk of naltrexone-bupropion: a study interrupted. *JAMA.* 2016; 315(10): 984–986, doi: [10.1001/jama.2016.1461](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1461), indexed in Pubmed: [26954405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954405/).
27. Nissen SE, Wolski K, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors. *JAMA.* 2016; 315(10): 990–1004, doi: [10.1001/jama.2016.1558](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558), indexed in Pubmed: [26954408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954408/).
28. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J.* 2013; 166(5): 823–30.e5, doi: [10.1016/j.ahj.2013.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.012), indexed in Pubmed: [24176437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176437/).
29. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 839–848, doi: [10.1056/NEJMoa1616011](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011), indexed in Pubmed: [28854085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854085/).
30. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujjoka K, et al. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892), indexed in Pubmed: [26132939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132939/).
31. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1916038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038), indexed in Pubmed: [32233338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233338/).
32. Park JHa, Kim JuY, Choi JH, et al. Effectiveness of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in a real-world setting without intensive lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond).* 2021; 45(4): 776–786, doi: [10.1038/s41366-021-00739-z](https://doi.org/10.1038/s41366-021-00739-z), indexed in Pubmed: [33473176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33473176/).
33. Charakterystyka produktu leczniczego: Saxenda, 6 mg/ml. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx\\_139439\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf) (December 7, 2021).
34. Marso SP, Bain S, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1834–1844, doi: [10.1056/nejmoa1607141](https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141).
35. Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 841–851, doi: [10.1056/nejmoa1901118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1901118), indexed in Pubmed: [31185157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185157/).
36. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11): 989, doi: [10.1056/NEJMoa2032183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183), indexed in Pubmed: [33567185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/).
37. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10278): 971–984, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0), indexed in Pubmed: [33667417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667417/).
38. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. STEP 3 Investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1403–1413, doi: [10.1001/jama.2021.1831](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831), indexed in Pubmed: [33625476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625476/).
39. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. STEP 4 Investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1414–1425, doi: [10.1001/jama.2021.3224](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224), indexed in Pubmed: [33755728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755728/).
40. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(6): 1050–1061, doi: [10.1002/oby.22794](https://doi.org/10.1002/oby.22794), indexed in Pubmed: [32441473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441473/).
41. U.S Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014> (October 9, 2021).
42. Charakterystyka produktu leczniczego: Ozempic 0,25 mg; 0,5 mg oraz 1 mg. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf) (December 7, 2021).
43. Capristo E, Maione A, Lucisano G, et al. Effects of weight loss medications on mortality and cardiovascular events: a systematic review of randomized controlled trials in adults with overweight and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(9): 2587–2595, doi: [10.1016/j.numecd.2021.05.023](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.05.023), indexed in Pubmed: [34154892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34154892/).
44. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev.* 2019; 20(6): 816–828, doi: [10.1111/obr.12841](https://doi.org/10.1111/obr.12841), indexed in Pubmed: [30972878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972878/).
45. Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Am J Clin Nutr.* 1958; 6(5): 542–546, doi: [10.1093/ajcn/6.5.542](https://doi.org/10.1093/ajcn/6.5.542), indexed in Pubmed: [13594881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13594881/).
46. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9): 4382–4389, doi: [10.1210/jcem.86.9.7877](https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7877), indexed in Pubmed: [11549680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549680/).
47. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 297(1-2): 127–136, doi: [10.1016/j.mce.2008.08.012](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012), indexed in Pubmed: [18786605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18786605/).
48. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-

- bo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(4): 251–260, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X), indexed in Pubmed: [28110911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110911/).
49. Ahrén Bo, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(5): 341–354, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X), indexed in Pubmed: [28385659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385659/).
  50. Aroda VR, Bain S, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(5): 355–366, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30085-2).
  51. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392(10148): 637–649, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2), indexed in Pubmed: [30122305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122305/).
  52. Wilding JPH, Overgaard RV, Jacobsen LV, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(5): 491–499, doi: [10.1111/dom.12639](https://doi.org/10.1111/dom.12639), indexed in Pubmed: [26833744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833744/).
  53. Ingwersen SH, Khurana M, Madabushi R, et al. Dosing rationale for liraglutide in type 2 diabetes mellitus: a pharmacometric assessment. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(12): 1815–1823, doi: [10.1177/0091270011430504](https://doi.org/10.1177/0091270011430504), indexed in Pubmed: [22174428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22174428/).
  54. Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, et al. Liraglutide 3.0 mg for weight management: a population pharmacokinetic analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(11): 1413–1422, doi: [10.1007/s40262-016-0410-7](https://doi.org/10.1007/s40262-016-0410-7), indexed in Pubmed: [27193270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27193270/).
  55. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019). *Kardiol Pol.* 2019; 71(11): 319–394, doi: [10.5603/kp.2013.0289](https://doi.org/10.5603/kp.2013.0289).
  56. Newby LK. Inflammation as a treatment target after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2562–2563, doi: [10.1056/NEJMe1914378](https://doi.org/10.1056/NEJMe1914378), indexed in Pubmed: [31733139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733139/).
  57. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Sokolowski A, et al. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Atherosclerosis.* 2011; 214(1): 185–190, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017), indexed in Pubmed: [21067752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067752/).
  58. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, et al. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2000; 121(2): 255–260, doi: [10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x), indexed in Pubmed: [10931139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931139/).
  59. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 3094642, doi: [10.1155/2016/3094642](https://doi.org/10.1155/2016/3094642), indexed in Pubmed: [27110066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110066/).
  60. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2497–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388), indexed in Pubmed: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/).
  61. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1838–1847, doi: [10.1056/NEJMoa2021372](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372), indexed in Pubmed: [32865380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865380/).
  62. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1119–1131, doi: [10.1056/NEJMoa1707914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914), indexed in Pubmed: [28845751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845751/).
  63. Scheen AJ, Esser N, Paquot N. Antidiabetic agents: potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes Metab.* 2015; 41(3): 183–194, doi: [10.1016/j.diabet.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.02.003), indexed in Pubmed: [25794703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794703/).
  64. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(8): 2346–2350, doi: [10.2337/dc12-2469](https://doi.org/10.2337/dc12-2469), indexed in Pubmed: [23564922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564922/).
  65. Vergès B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? *Diabetes Metab.* 2017; 43(Suppl 1): 2S3–2S2S12, doi: [10.1016/S1262-3636\(17\)30067-8](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30067-8), indexed in Pubmed: [28431669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431669/).
  66. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E E, et al. 78-LB: efficacy and safety of tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, compared with insulin degludec in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3). *Diabetes.* 2021; 70(Suppl 1), doi: [10.2337/db21-78-lb](https://doi.org/10.2337/db21-78-lb).