



# Leczenie otyłości off label

## Off-label treatment of obesity

Patrycja Agnieszka Białowas<sup>1,B-D,F</sup>, Zuzanna Michalik<sup>1,A-D,F</sup>, Wojciech Białowas<sup>2,B-F</sup>,  
Tomasz Senderek<sup>1,C-F</sup>, Piotr Kopiński<sup>3,A,C-D,F</sup>

<sup>1</sup> Katedra Fizjologii i Patofizjologii, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Polska

<sup>2</sup> Szkoła Doktorska, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Polska

<sup>3</sup> Katedra Fizjologii i Patofizjologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Polska  
A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,  
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Białowas PA, Michalik Z, Białowas W, Senderek T, Kopiński P. Leczenie otyłości off label. Med Srodow. doi:10.26444/ms/220149

### ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Otyłość to globalna choroba cywilizacyjna wynikająca z dodatniego bilansu energetycznego, powodująca liczne powikłania i zwiększoną śmiertelność. Dostępne terapie (modyfikacja stylu życia, chirurgia, leki jak orlistat) mają ograniczoną skuteczność lub działania niepożądane. Celem przeglądu była analiza stanu wiedzy o leczeniu otyłości i ocena, czy leki stosowane poza podstawowymi wskazaniami mogą redukować masę ciała przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

**Opis stanu wiedzy.** Analogi GLP-1 (np. semaglutyd, liraglutyd) są najbardziej skuteczne w leczeniu otyłości, gdyż umożliwiają utratę masy ciała o 10–15% poprzez centralne hamowanie apetytu i opóźnienie opróżniania żołądka. Ich działania niepożądane to przede wszystkim te ze strony przewodu pokarmowego. Inhibitory SGLT-2 (flozyny) indukują umiarkowaną utratę masy ciała (1,5–3 kg) poprzez glukozurię, ale mogą zwiększać apetyt. Wykazują dodatkowe korzyści kardio- i nefroprotektoryjne. Metformina przyczynia się do łagodnej redukcji masy ciała, potencjalnie poprzez modulację apetytu i peptydów jelitowych. Berberyna wykazuje przedkliniczne obietnice poprzez poprawę metabolizmu lipidów i glukozy. Profil bezpieczeństwa agonistów GLP-1 wymaga monitorowania pod kątem rzadkiego ryzyka zapalenia trzustki, podczas gdy inhibitory SGLT-2 powszechnie powodują infekcje narządów płciowych.

**Podsumowanie.** Agonisty GLP-1, zwłaszcza semaglutyd, są przełomem w farmakoterapii otyłości. Inhibitory SGLT-2 i metformina stanowią uzupełnienie terapii o łagodniejszym efekcie. Stosowanie tych leków poza wskazaniami rejestracyjnymi jest obiecującą strategią, lecz wymaga rozważenia korzyści, uwzględniając ich profil bezpieczeństwa i brak oficjalnej rejestracji. Skuteczne leczenie poprawia jakość życia pacjenta i redukuje ryzyko chorób metabolicznych.

### Słowa kluczowe

leczenie farmakologiczne, otyłość, analogi GLP-1, terapia off-label

### ■ Abstract

**Introduction and Objective.** Obesity is a global civilization disease driven by a positive caloric balance. It leads to severe comorbidities across all organ systems and increases mortality. Current treatment options, including lifestyle changes, surgery, and registered pharmacotherapy (e.g., orlistat, liraglutide), are often limited in efficacy or burdened with side effects. The objective of this review was to analyze the state of knowledge on obesity treatment and survey the most commonly used pharmacological agents.

**Brief description of the state of knowledge.** GLP-1 analogues (e.g., semaglutide) are the most effective, enabling a 10–15% weight loss via central appetite suppression and delayed gastric emptying. Their main side effects are gastrointestinal. SGLT-2 inhibitors (flozins) induce a modest weight loss (1.5–3 kg) through glucosuria, but may increase appetite. They show additional cardiorenal benefits. Metformin contributes to mild weight reduction, potentially by modulating appetite and gut peptides. Berberine shows preclinical promise by improving lipid and glucose metabolism. The safety profile of GLP-1 agonists requires monitoring for rare pancreatitis risk, while SGLT-2 inhibitors commonly cause genital infections.

**Summary.** A significant therapeutic gap exists in obesity management. GLP-1 receptor agonists, particularly semaglutide, represent a breakthrough with high efficacy. SGLT-2 inhibitors and metformin offer supportive, albeit milder, effects. These agents, used outside their primary indications, present a viable pharmacological strategy for weight reduction. However, their application must be balanced against side-effect profiles and the lack of official registration for obesity in many cases. Effective treatment extends beyond weight loss, improving overall quality of life and reducing the incidence of major metabolic diseases.

### Key words

obesity, pharmacotherapy, GLP-1 analogues, off-label treatment

### WPROWADZENIE

Otyłość jest chorobą cywilizacyjną, która z roku na rok dotyka coraz większą liczbę osób na całym świecie. Patofizjologia

tego stanu jest bardzo prosta: podaż kaloryczna przewyższa zapotrzebowanie, a nadwyżka kalorii zostaje rozdysponowana do tkanki tłuszczowej. Wzrost liczby osób otyłych w społeczeństwie wiąże się ze zmianą diety człowieka: obecnie szczególnie łatwy jest dostęp do pokarmów o wysokiej gęstości energetycznej. Jednocześnie postęp cywilizacyjny zrewolucjonizował charakter pracy w większości warstw

✉ Autor do korespondencji: Wojciech Białowas, Szkoła Doktorska, Katolicki Uniwersytet Lubelski, 1H Konstantynów, 20-708, Lublin, Polska  
E-mail: woj.bialowas@gmail.com

społecznych – nastąpiło przejście od pracy fizycznej do pracy siedzącej, co zmniejszyło dzienną aktywność fizyczną. Czynniki wpływającymi na masę ciała są również aspekty psychologiczne, genetyczne, hormonalne oraz przyjmowanie niektórych leków. Otyłość przyczynia się do wystąpienia wielu chorób, a zatem jej zapobieganie i leczenie jest kluczowe zarówno dla obecnego, jak i przyszłych pokoleń, które przypuszczalnie w jeszcze większym stopniu zmierzą się z tym zjawiskiem.

## OTYŁOŚĆ JAKO PROBLEM WSPÓŁCZESNYCH CZASÓW

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) definiuje otyłość jako „nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu, które stanowi zagrożenie dla zdrowia” [1]. Punktem odniesienia pozostaje wciąż niedoskonały wskaźnik BMI (nazwa polska: „wskaźnik masy ciała”, ang. *body mass index*), obliczany z równania:  $BMI = \text{masa ciała w kg} / \text{wzrost w metrach do potęgi drugiej}$ . Wskaźnik BMI nie różnicuje składowych masy ciała.

Tabela 1. Klasy BMI

Rozpoznanie	Zakres BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Niedowaga	do 18,49
Normowaga	18,50–24,99
Nadwaga	25,00–29,99
Otyłość I stopnia	30,00–34,99
Otyłość II stopnia	35,00–39,99
Otyłość III stopnia	Powyżej 40,00

W Polsce w 2014 roku aż 54% dorosłego społeczeństwa miało nadwagę lub otyłość. W 2019 odsetek ten wzrósł już do 57% (populacja zarówno kobiet, jak i mężczyzn na przestrzeni pięciu lat zwiększyła się o 3 pkt procentowe) [2].

Według raportu OECD *Health at a Glance 2025* ok. 19% dorosłych Polaków uważa się za osoby otyłe (BMI  $\geq 30$ ) [3]. Analizy Narodowego Funduszu Zdrowia z 2025 roku (obejmujące ponad 13 mln dorosłych) wskazują, że 64,5% dorosłych Polaków ma nadwagę i/ lub otyłość (BMI  $\geq 25$ ), a ok. 26,8% dorosłych jest otyłych (BMI  $\geq 30$ ) [4].

Otyłość stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju licznych chorób przewlekłych, wpływając niekorzystnie na funkcjonowanie niemal wszystkich układów organizmu. Zaburzenia metaboliczne oraz hormonalne, które mogą towarzyszyć otyłości, prowadzą do szeregu powikłań zdrowotnych obejmujących układ sercowo-naczyniowy, pokarmowy, moczowy, oddechowy, ruchu, rozrodczy, nerwowy, a także oddziałują na zdrowie psychiczne i stan skóry. Dodatkowo otyłość może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niektórych nowotworów. Konsekwencje te w istotny sposób pogarszają jakość życia oraz funkcjonowanie chorych, stopniowo prowadząc do ich niepełnosprawności, a nawet przedwczesnej śmierci. Do zgonu w wyniku choroby otyłościowej dochodzi najczęściej na skutek powikłań chorób sercowo-naczyniowych.

Najczęściej obserwowane schorzenia wtórne wobec otyłości przedstawia tab. 2.

Tabela 2. Następstwa zdrowotne nadwagi i otyłości

Układ/ obszar organizmu	Następstwa kliniczne i choroby współistniejące
Układ sercowo-naczyniowy	Nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność żylna (żylaki), dyslipidemie, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny
Układ pokarmowy	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), kamica żółciowa, choroba refluksowa przełyku
Układ moczowy	Kamica nerkowa, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS), nietrzymanie moczu
Układ oddechowy	Zespół hipowentylacji otyłych, obturacyjny bezdech senny, zespół Pickwicka
Układ ruchu	Choroba zwyrodnieniowa stawów, przeciążeniowe uszkodzenia narządu ruchu
Układ rozrodczy	Niepłodność, zespół policystycznych jajników (PCOS), zwiększone ryzyko poronień oraz powikłań ciąży
Układ nerwowy	Udar niedokrwienny mózgu, udar krwotoczny, idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe
Zdrowie psychiczne	Depresja, dystymia, obniżona samoocena, zaburzenia obrazu własnego ciała
Skóra	Rozstępki, rogowacenie ciemne ( <i>acanthosis nigricans</i> ), odparzenia, zapalenie tkanki łącznej ( <i>cellulitis</i> ), czyrączność
Nowotwory (zwiększone ryzyko)	Rak endometrium, rak piersi (szczególnie po menopauzie), rak jelita grubego, rak pęcherzyka żółciowego, rak trzustki, rak nerki
Układ pokarmowy	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), kamica żółciowa, choroba refluksowa przełyku

W diagnostyce różnicowej otyłości wyodrębnia się otyłość pierwotną, inaczej zwaną prostą, która dotyczy ok. 90% przypadków, oraz wtórną, występującą u pozostałych 10% chorych. Otyłość prosta jest spowodowana dodatnim bilansem kalorycznym, czyli sytuacją, gdy dzienna podaż kalorii z pożywienia przewyższa zapotrzebowanie. Otyłość wtórna jest skutkiem endokrynopatii, m.in. chorób podwzgórza, choroby Cushinga i niedoczynności tarczycy. Może towarzyszyć zespołom genetycznym, takim jak zespół Downa, Pradera-Willego i Bardeta-Biedla, a także może mieć podłoże jatrogenne, czyli być skutkiem przewlekłego przyjmowania insuliny, kortykosteroidów, neuroleptyków, niektórych leków przeciwpadaczkowych i innych leków [5].

Ważny jest podział otyłości na podstawie dystrybucji tkanki tłuszczowej. W typie androidalnym tkanka tłuszczowa jest zlokalizowana głównie na brzuchu, przy otłuszczeniu głównie okolicy udowo-pośladkowej rozpoznaje się typ gynoidalny. W ocenie typu otyłości pomocny jest stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist to hip ratio*, WHR). Maksymalny pożądaný WHR wynosi 0,9 u mężczyzn oraz 0,8 u kobiet. Jest to bardziej szkodliwy dla zdrowia typ otyłości, ponieważ zwiększenie obwodu talii zwykle wiąże się z otłuszczeniem trzewnym, co z kolei wpływa na gospodarkę hormonalną i funkcjonowanie narządów wewnętrznych [6].

Jak wskazano wcześniej, otyłość prowadzi do licznych chorób i ciężkich powikłań, zatem kluczowe jest leczenie tego stanu. Polega ono przede wszystkim na zmianie trybu życia, a także wprowadzeniu zmian dietetycznych – konieczne jest przejście na deficyt kaloryczny. Ponadto dostępne jest leczenie operacyjne, CHLO (chirurgiczne leczenie otyłości), czyli inaczej zabiegi bariatryczne. Najczęściej stosowane metody to laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka (LSG), laparoskopowe wyłączenie żołądka (LRYGD), endoskopowa

plastyka żołądka metodą OverStitch, a rzadziej – wprowadzenie balona żołądkowego. Bariatria jest obarczona ryzykiem licznych powikłań związanych z samym zabiegiem, a także sedacją, zakażeniem lub długim czasem rekonwalescencji, dlatego też nie jest rozważana jako metoda leczenia pierwszego rzutu.

Do leczenia farmakologicznego dopuszczone w Polsce zostały leki: naltrekson z bupropionem, orlistat oraz jeden z analogów GLP-1 (glucagonlikepeptide 1 – glukagonopodobny peptyd 1) – liraglutyd. Wspomniane leki mają istotne działania niepożądane. W przypadku orlistatu są to przewlekłe biegunki tłuszczowe, natomiast naltrekson z bupropionem powoduje stany lękowe i bezsenność. Dostępność tych leków jest ograniczona, a cena kuracji wysoka. Skuteczność w redukcji masy ciała po zastosowaniu tych leków wykazano w metaanalizach po 12 miesiącach terapii. Wyniki pokazały, że orlistat był skuteczniejszy o 2,9%, natomiast naltreksonu z bupropionem o 4,0% w porównaniu z placebo.

Nieznaczna skuteczność leczenia obarczona ryzykiem działań niepożądanych sprawia, że zastosowanie wymienionych leków ograniczono do pacjentów z chorobami współistniejącymi lub gdy nie można ich zakwalifikować do CHLO.

Nasuwa się zatem pytanie: czy istnieją inne leki, których zastosowanie poza wskazaniami doprowadzi do redukcji masy ciała pacjenta przy braku znacznych skutków ubocznych? Zakłada się przy tym, że pacjent nie ma chorób współistniejących.

## ANALOGI GLP-1

Analogi GLP-1 (glucagonlike peptide-1 – glukagonopodobny peptyd-1) to leki inkretynowe, które od kilku lat rewolucjonizują leczenie cukrzycy. Naturalnie występujący glukagonopodobny peptyd-1 posiada ok. 50% homologii sekwencji z glukagonem, który, podobnie jak i sam glukagon, posiada działanie insulinotropowe. Preproglukagon (Gcg), czyli prekursor zarówno glukagonu, jak i GLP-1, ulega ekspresji nie tylko w komórkach alfa trzustki, ale też w dystalnej części jelita krętego, okrężnicy oraz w jądrze głównym pnia mózgu (NTS) [7]. Częsteczką proglukagonu rozszczepia się dzięki enzymom PCSK1 i PCSK2 (ang. ProproteinConvertaseSubtilisin/Kexin), tworząc:

- glicentynę,
- polipeptyd trzustkowy związany z glicentyną,
- glukagon,
- oksyntomodulinę,
- główny fragment proglukagonu,
- GLP-1 oraz GLP-2 [8].

Wymienione hormony peptydowe mają wpływ na metabolizm ogólnoustrojowy. Regulują sytość, a co z tym idzie częstość przyjmowanych pokarmów, wpływają również na homeostazę płynów poprzez oddziaływanie na gospodarkę sodowo-wodną oraz funkcje nerek. Ponadto oddziałują na termogenezę, metabolizm lipidów, motorykę przewodu pokarmowego i opróżnianie żołądka. Fizjologicznie stężenie GLP-1 gwałtownie wzrasta w obecności składników odżywczych w dystalnej części jelita krętego. Endogenny GLP-1 ma krótki okres półtrwania, wynoszący ok. 1–2 min. Jest unieczynniany przez dipeptydylopeptydazę-4 (DPP-4) oraz wskutek eliminacji nerkowej. Podany obwodowo GLP-1 działa bezpośrednio w podwzgórzcu i tyłomózgowiu,

ponieważ bariera krew–mózg dla tej częsteczki jest niekompletna. Receptory dla GLP-1 są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym. Działanie anorekso-genne GLP-1 wynika głównie z pobudzenia swoistego receptora sprzężonego z białkiem G, obecnego w strukturach tyłomózgowia, gdzie znajdują się kluczowe obszary odpowiedzialne za przyjmowanie pokarmu.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że semaglutyd oddziaływał na mózg poprzez narządy okołokomorowe. Modulował w ten sposób preferencje żywieniowe, zmniejszał spożycie pokarmu i powodował redukcję masy ciała bez zmniejszania wydatku energetycznego [9].

Pierwotnie analogi GLP-1 miały zastosowanie w leczeniu T2D (ang. *type 2 diabetes* – cukrzyca typu 2), ponieważ zwiększały wydzielanie insuliny i dzięki temu skutecznie obniżały stężenie glukozy we krwi. Następowo zmniejszenie stężenia HbA1c we krwi o od –0,8% do –1,9% wartości wyjściowej [10]. Jednak równocześnie wykazano, że u osób z T2D i otyłością dzięki zastosowanemu leczeniu nastąpiła niezamierzona utrata masy ciała [11]. Takie wyniki badań pozwoliły wysunąć hipotezę, że redukcja masy ciała nastąpi również u pacjentów bez cukrzycy. Już w 2014 roku poddano metaanalizie osiem badań klinicznych, obejmujących łącznie 1345 osób. Uczestnicy byli otyli, bez cukrzycy, czas trwania badania wynosił co najmniej 12 tygodni. U chorych, u których podano analogi GLP-1, obserwowano znamienne większą utratę masy ciała niż w grupie kontrolnej (–2,85 kg, 95% CI od –3,55 do –2,14). Dowiedziono, że liraglutyd działa zależnie od dawki. Zaobserwowano obniżenie BMI, zmniejszenie się obwodu talii, a także korzystny wpływ na skurczowe ciśnienie krwi i stężenie trójglicerydów. Najczęściej występującymi skutkami ubocznymi były nudności i wymioty. Było to jedno z pierwszych badań, które dowiodło wynalezienia względnie bezpiecznej grupy leków z dużym potencjałem odchudzającym. Przez ostatnią dekadę przeprowadzono wiele badań mających na celu weryfikację tej obserwacji i określenie skuteczności analogów GLP-1 w zależności od zastosowanej substancji.

STEP 4 (ang. Semaglutide Treatment Effect in People With Obesity 4) to randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne przeprowadzone w 73 ośrodkach w 10 krajach. Trwało 68 tygodni i brało w nim udział łącznie 902 uczestników z BMI co najmniej 30 lub co najmniej 27, z chorobami współistniejącymi wpływającymi na masę ciała, wykluczając cukrzycę. Pacjentom podawano podskórnie semaglutyd w dawce 2,4 mg. Po 20 tygodniach zanotowano średnią utratę masy ciała o 10,6%. Następnie uczestników podzielono losowo na grupę kontynuującą leczenie semaglutydem w dawce podtrzymującej oraz grupę przyjmującą placebo. Po kolejnych 48 tygodniach zaobserwowano, że u przyjmujących semaglutyd nastąpiła zmiana masy ciała o –7,9%, a u otrzymujących placebo o +6,9%. Różnica była istotna statystycznie. Zatem potwierdzono wpływ semaglutylu na utratę masy ciała, w tym jego użyteczność w podtrzymywaniu tego efektu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, wymioty i biegunka. Pojawiły się one u 49,1% uczestników przyjmujących semaglutyd oraz u 26,1% chorych z grupy otrzymującej placebo [12]. Objawy te wystąpiły nieco częściej u pacjentów starszych lub obciążonych chorobami współistniejącymi [13].

Semaglutyd, lek pierwotnie przeciwcukrzycowy, obniża stężenie glukozy, a mimo to nie zwiększa prawdopodobieństwa wystąpienia hipoglikemii w trakcie terapii. Jak

dowodzono w badaniu SUSTAIN-4 (ang. Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Adult-onset in-type 2 diabetes), potwierdzona lub ciężka hipoglikemia wystąpiła u 4–6% osób przyjmujących semaglutyd. Dla porównania u pacjentów leczonych glargine było to 11%. Częstsze występowanie hipoglikemii stwierdzono u chorych przyjmujących równocześnie pochodne sulfonilomocznika [14].

Jednym z najpoważniejszych niepożądanych efektów przyjmowania analogów GLP-1 jest ostre zapalenie trzustki (OZT). Dopiero po kilku latach od wprowadzenia na rynek tej grupy leków zauważono odpowiednią korelację. Dodatkowo zapalenie trzustki implikuje zwiększone ryzyko wystąpienia raka tego narządu. I chociaż w niektórych badaniach nie wykazano związku pomiędzy przyjmowaniem analogów GLP-1 a OZT lub rakiem trzustki [15, 16], nie można całkowicie wykluczyć tej współzależności. Aby upewnić się co do tego, że taka zależność występuje lub nie, konieczne są dalsze badania obejmujące duże grupy chorych, prowadzone na przestrzeni długiego czasu. OZT jest bowiem powikłaniem rzadkim, a rak pojawia się po wielu latach. Dotychczas wykazano, że po podaniu tych leków można zaobserwować zwiększenie stężenia lipazy i amylazy w osoczu, które ma charakter bezobjawowy [17].

Kolejnym poważnym działaniem niepożądanym, którego wystarczająco nie zweryfikowano, jest zwiększone ryzyko wystąpienia raka rdzeniastego tarczycy. Odpowiednie badania przedkliniczne były przeprowadzane dotąd na gryzoniach. Stwierdzono wysoką ekspresję receptora GLP-1 na komórkach C tarczycy, co prowadziło do zwiększonej produkcji kalcytoniny, a z czasem do rozwoju gruczolaków i raków rdzeniastych tarczycy [18]. Jednak w badaniach u naczelnych wykazano tylko marginalną ekspresję receptorów GLP-1 na komórkach tarczycy [19].

Dostępne rodzaje analogów GLP-1 to: eksenatyd, semaglutyd, liraglutyd, dulaglutyd oraz liksysenatyd. Najczęstszą drogą ich podania jest zastrzyk podskórny. Ze względu na różny czas półtrwania substancji stosuje się je raz w tygodniu (dulaglutyd, semaglutyd) lub raz dziennie (liraglutyd, liksysenatyd) [20]. Na rynku dostępne są również preparaty doustne. Wskazanie do stosowania w leczeniu otyłości uzyskała w Polsce jedynie liraglutyd, pomimo udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa innych agonistów GLP-1. Przewiduje się, że rejestracja w kraju innych leków z tej grupy jako medykamentów stosowanych w leczeniu otyłości pozostaje kwestią czasu.

### Inhibitory SGLT-2

Flozyny, inhibitory kotransportera 2 glukozy (SGLT-2, ang. Sodium-Glucose Cotransporter 2), zależnego od jonów Na<sup>+</sup>, są to doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w kanalikule proksymalnym nefronu. Wykazano, że chory przyjmujący lek z tej grupy, traci z moczem 60–100 g glukozy na dobę. Dodatkowymi pozytywnymi skutkami przyjmowania tych leków jest ich działanie kardio- i nefroprotektoryjne [21].

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań klinicznych, w których zastosowano flozyny u pacjentów z otyłością, niechorujących na cukrzycę typu 2.

Obserwacje chorych przyjmujących flozyny w monoterapii ukazują trwałą utratę masy ciała – o ok. 1,5–2 kg, a uzyskane efekty są zależne od dawki stosowanego leku. Ważnym działaniem inhibitorów SGLT-2 jest ich faktyczny wpływ na utratę tkanki tłuszczowej – zarówno podskórnej jak i trzewnej,

przy czym zwłaszcza nadmiar tej drugiej odpowiada za liczne powikłania zdrowotne u osób otyłych. Problemem pojawiającym się podczas stosowania flozyn w monoterapii jest kompensacyjne zwiększenie apetytu, a co za tym idzie wzrost przyjmowanych kalorii i proporcjonalnej utraty glukozy z moczem. Dlatego też równoczesne zastosowanie analogów GLP-1 z inhibitorami SGLT-2, dzięki działaniu synergistycznemu obu grup leków, pozwala na osiągnięcie optymalnych efektów terapii otyłości. Leczenie skojarzone, polegające na przyjmowaniu dwóch ww. grup leków, pozwala na utratę ok. 3–5 kg masy ciała [22].

Dane wykazują brak wpływu flozyn w monoterapii na stężenie HbA1c u pacjentów niechorujących na T2D. Zastosowanie flozyn pozwala na obniżenie stężenia glukozy we krwi, a co za tym idzie na kompensacyjne zmniejszenie stężenia insuliny. Stosowanie leku sprzyja zwiększeniu lipolizy w tkance tłuszczowej, a następnie tworzeniu się ciał ketonowych [23].

Dodatkowym niezwykle ważnym pozytywnym aspektem stosowania inhibitorów SGLT-2 jest ich zdolność do zmniejszenia przewlekłego stanu zapalnego związanego z otyłością [24]. Otóż tkankę tłuszczową coraz częściej porównuje się do narządu endokrynnego, natomiast kwestionuje się postrzeganie tej tkanki jako jedynie magazynu energii. Obecnie uważa się ją za tkankę czynną hormonalnie i silnie wpływającą na funkcjonowanie układu immunologicznego. Na przykład adipocyty osób otyłych promują aktywację i rekrutację makrofagów. Dochodzi przy tym do zmian fenotypu makrofagów; u osób otyłych obserwuje się zwiększoną liczbę makrofagów prozapalnych M1, a zmniejszoną – makrofagów przeciwzapalnych M2 [25]. Wykazano również wzrost stężenia cytokin odpowiedzialnych za promocję stanu zapalnego, m.in. IL-6 i IL-18. Przewlekły stan zapalny w otyłości jest niekorzystny, prowadzi do insulinooporności, a także sprzyja występowaniu chorób przewlekłych.

Obiecujące wyniki otrzymano w badaniu działania kanagliflozyny u pacjentów z wyjściową wartością BMI od  $\geq 27$  do  $< 50$  kg/m<sup>2</sup>. W ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia wystąpiła u nich redukcja masy ciała o 1,3–2,9%. Efekt ten zależał od zastosowanej dawki leku. Działania niepożądane nie były częste, najczęściej ograniczały się do częstszego występowania grzybiczy narządów płciowych, zwłaszcza u kobiet.

Podsumowując, stosowanie leków z grupy flozyn u osób bez T2D jest bezpieczne. Leki te nie powodują niebezpiecznej hipoglikemii, a pojawiające się działania niepożądane – głównie grzybica narządów płciowych i zapalenie dróg moczowych – nie zagrażają życiu pacjenta. Mechanizm tych powikłań wiąże się z działaniem leku, którym jest zwiększone wydalanie z moczem glukozy, która stanowi doskonałą pożywką dla bakterii i grzybów.

### Biguanidy. Metformina

Metformina, należąca do grupy biguanidów, działa poprzez obniżenie produkcji glukozy w wątrobie (hamuje glukoneogenezę) oraz zmniejszenie wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego. Wykazano, że stosowanie metforminy u pacjentów bez T2D obniża masę ciała, a co za tym idzie BMI, a także przyczynia się do zmniejszenia insulinooporności. Stwierdzono również, że znaczny spadek masy ciała występuje zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek metforminy. Warto podkreślić, że u osób stosujących ten lek spada ryzyko zachorowania na T2D [26].

Dodatkowo dyskutowane są nowe mechanizmy, za sprawą których metformina miałaby promować spadek masy ciała, modulując ośrodki regulacji apetytu w podwzgórzu oraz wprowadzając zmiany w mikrobiomie jelitowym.

Zmniejszenie apetytu podczas stosowania leku zachodzi poprzez wydzielanie glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*) oraz hormonu anorektycznego, peptydu YY (PYY) [27]. Skutki uboczne zażywania metforminy przyczyniają się do spadku wagi również pośrednio, poprzez biegunki, nudności czy bóle brzucha. Można próbować ograniczać te niepożądane działania poprzez stopniowe zwiększanie dawki leku.

## Berberyna

Berberyna jest alkaloidem izochinolinowym pozyskiwanym m.in. z krzewu Berberysu zwyczajnego; substancja ta od długiego czasu stosowana jest w medycynie chińskiej. Wykazano jej realne działanie w otyłości i w zespole metabolicznym. Berberyna redukuje otyłość poprzez zmniejszenie ekspresji czynników transkrypcyjnych niezbędnych do różnicowania adipocytów. U myszy powoduje zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, trójglicerydów i cholesterolu całkowitego, a zwłaszcza redukcję masy ciała. Udowodniono, że korzystny efekt berberyny w otyłości zależy od wzrostu ekspresji lipazy trójglicerydów w adipocytach [28].

Dowiedziano, że berberyna w dawce od 200 do 1000 mg/kg masy ciała dziennie skutecznie obniża poziom glukozy we krwi, hamując alfa-glikozydazę [29]. Dzięki temu organizm przyswaja mniej glukozy. Dodatkowo lek bezpośrednio wpływa na stężenie peptydów jelitowych, zwiększając ilość GLP-1, GLP-2 i peptydu YY [30].

Stwierdzono również pozytywne działanie berberyny w przypadku insulinooporności. Berberyna zmniejsza wydzielanie insuliny i obniża wchłanianie glukozy w przewodzie pokarmowym, a dodatkowo reguluje ekspresję receptora transportującego glukoze (GLUT-4) [31].

Wszystkie wyżej wymienione działania berberyny wpływają korzystnie na metabolizm lipidów i węglowodanów, natomiast aby określić ten wpływ dokładniej, potrzebne są badania kliniczne. Pozwolą one m.in. ustalić jej możliwe zastosowanie w terapii otyłości.

## PODSUMOWANIE

Znaczna część populacji zarówno w Polsce, jak i na świecie zmaga się z problemem otyłości i jej konsekwencji zdrowotnych. Szacuje się, że w 2030 roku 30% populacji Polski stanowić będą osoby otyłe [32]. Podstawą odchudzania pozostają restrykcje dietetyczne i ćwiczenia fizyczne, ale istnieje rosnące zapotrzebowanie na alternatywne (lub stosowane równolegle) leczenie farmakologiczne. Dostępny jest szeroki wachlarz leków niezarejestrowanych w Polsce, które mogą być przydatne w leczeniu otyłości, gdyż ich użycie skutecznie redukuje masę ciała pacjenta. Leki te mają jednak działania niepożądane, które w niektórych przypadkach mogą przewyższać potencjalne korzyści. Warto podkreślić, że skuteczna terapia otyłości wykracza daleko poza prosty efekt utraty masy ciała. Prowadzi bowiem także do wzrostu jakości i długości życia, większej mobilności, lepszego zdrowia reprodukcyjnego oraz zmniejszenia zachorowalności, przede wszystkim na cukrzycę typu 2 i cukrzycę ciążową, stłuszczenie wątroby i nadciśnienie tętnicze [33].

## PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access: 2025.02.24).
- Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. <https://stat.gov.pl> (access: 2025.02.24).
- OECD. Health at a Glance 2025: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2025. doi:10.1787/8f9e3f98-en
- Jankowski M. The prevalence of overweight and obesity in 380 counties in Poland: A retrospective analysis of the National Health Fund dataset. *Eur J Health Policy Humanization Care Med Ethics*. 2025;5(2):21–30. <https://doi.org/10.21697/ejhp.0707.03>
- Borba VZC, Costa TMDRL. Sarcopenic obesity: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2025. doi:10.20945/2359-4292-2024-0084
- Zarkasi Z, Mudaliar RN, Majeed WA, Syed AA. Obesity and Metabolic Syndrome: Current Insights and Future Directions. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2025;86(9):1–20; doi:10.12968/hmed.2025.0127
- Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- Jędrysiak M, Wyszomirski K, Różańska-Wałędzia A, et al. The role of GLP-1, GIP, MCP-1 and IGF1P-7 biomarkers in the development of metabolic disorders: a review and predictive analysis in the context of diabetes and obesity. *Biomedicines*. 2024;12:159. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010159>
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242–1251.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
- Samms RJ, Coghlan MP, Slup KW. W jaki sposób GIP może zwiększyć skuteczność terapeutyczną GLP-1? *Trendy Endokrynol Metab*. 2020;31(6):410–421. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
- Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2020;68:518–525. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02223-6>
- Koo D-H, Han K-D, Park C-Y. The incremental risk of pancreatic cancer according to fasting glucose levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4594–4599. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00033>
- Tokuyama H, Kawamura H, Fujimoto M, et al. A low-grade increase of serum pancreatic exocrine enzyme levels by DPP-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100:e66–e69. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.034>
- Bjerrre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. GLP-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473–1486. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1272>
- Kupnicka P, Król M, Żychowska J, et al. GLP-1 Receptor Agonists: A Promising Therapy for Modern Lifestyle Diseases with Unforeseen Challenges. *Pharmaceuticals* 2024. doi:10.3390/ph17111470
- Ratajczak A, Szulińska M, Bogdański P. Agoniści GLP-1 dla lekarzy praktyków. *Forum Zab Metab*. 2014;5(4):165–171.
- Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219–230. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>
- Correction to *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004–16. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):e8. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30369-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30369-8)
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021. doi:10.1136/bmj.m4573. Erratum in: *BMJ*. 2022. doi:10.1136/bmj.o109

24. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020
25. Khanna D, Khanna S, Khanna P, et al. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*. 2022;14(2):e22711. <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
26. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 2021 Sep;171:105782. doi:10.1016/j.phrs.2021.105782. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34302978.
27. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156–164. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
28. Firouzi S, Malekahmadi M, Ghayour-Mobarhan M, et al. Barberry in the treatment of obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:699–705. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S181572>
29. Kong Y, Yang H, Nie R, et al. Berberine as a multi-target therapeutic agent for obesity: from pharmacological mechanisms to clinical evidence. *Eur J Med Res*. 2025. doi:10.1186/s40001-025-02738-6
30. Zhang L, Wu X, Yang R, et al. Effects of Berberine on the Gastrointestinal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021. doi:10.3389/fcimb.2020.588517
31. Feng X, Sureda A, Jafari S, et al. Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Theranostics*. 2019. doi:10.7150/thno.30787
32. Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności. <https://www.nfz.gov.pl> (access: 2025.02.24).
33. Fazeli PK, Steinhauser ML. Krytyczna ocena postu w celu wspierania zdrowia metabolicznego i długowieczności. *Endocr Rev*. 2025; 46(6):856–876. doi:10.1210/endo/bnaf021. PMID: 40700575; PMCID: PMC12606574.