

Otyłość jest problemem zdrowotnym o zasięgu ogólnoswiatowym, którego występowanie stale rośnie w ostatnich dziesięcioleciach. Nie należy postrzegać otyłości jedynie jako niedoskonałości estetycznej, gdyż prowadzi ona do wielu innych chorób, m.in. cukrzycy typu 2, miażdżycy, przewlekłej choroby nerek, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, nadciśnienia i niektórych rodzajów nowotworów.

W ostatnich latach pojawiły się nowe leki stosowane w otyłości. Wśród nich znajdują się leki naśladujące działanie hormonu, glukagonopodobnego peptydu 1: liraglutyd i semaglutyd (analogi GLP-1). Początkowo leki te opracowano w celu leczenia cukrzycy typu 2, jednak zaobserwowano, że prowadzą one również do znacznej redukcji masy ciała. Analogi GLP-1 są wskazane w leczeniu otyłości u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 lub ≥ 27 , jeśli występuje u nich co najmniej jedna choroba współistniejąca. Wbrew zarejestrowanym wskazaniom dla tych leków, wielu pacjentów bez otyłości klinicznej nadużywa analogów GLP-1 w celu uzyskania szybkiej redukcji masy ciała bez modyfikacji diety i stylu życia. Zjawisko to pojawiło się w 2022 r., po tym jak wiele gwiazd w mediach społecznościowych zachwalało stosowanie Ozempicu (semaglutyd) w celu odchudzania. W takich sytuacjach pacjenci często stosują analogi GLP-1 w powtarzalnych cyklach o różnej długości. Część osób nadużywających analogów GLP-1 pozyskuje leki z nielegalnych źródeł lub korzystając ze sfałszowanych recept. Po każdej udanej, „sezonowej” redukcji masy ciała wiele z tych osób doświadcza „efektu jo-jo”. Dzieje się tak ponieważ szybkiej redukcji masy ciała często towarzyszy utrata nie tylko tkanki tłuszczowej, ale także masy beztłuszczowej (mięśni), co prowadzi do spowolnienia metabolizmu i związanego z tym mniejszego wydatku energetycznego. Z drugiej strony, gdy ludzie tyją z powrotem, zyskują głównie tkankę tłuszczową, co prowadzi do zwiększonego obciążenia układu mięśniowo-szkieletowego.

Dotychczas większość badań klinicznych i przedklinicznych nad analogami GLP-1 skupiała się na działaniu tych leków po długotrwałym podawaniu wg. różnych schematów (u ludzi do 24 miesięcy), a obserwacja ograniczała się zwykle do krótkiego czasu po zaprzestaniu terapii. Według naszej wiedzy nie opublikowano dotąd danych dotyczących wpływu krótkoterminowego, cyklicznego stosowania analogów GLP-1 na zdrowie ludzi i zwierząt. Ponieważ analogi GLP-1 są przepisywane w leczeniu otyłości od stosunkowo niedawna, ich potencjalne działania niepożądane związane z długotrwałą terapią są obecnie nieznane.

Mechanizm działania analogów GLP-1 polega na stymulacji uwalniania insuliny z trzustki w odpowiedzi na pokarm. Podobny mechanizm działania ma inna, starsza grupa leków przeciwcukrzycowych: pochodne sulfonilomocznika (SUR), które stymulują wydzielanie insuliny z już przeciążonej trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 2, której często towarzyszy insulinooporność. Prowadzi to do późnej nieskuteczności SUR, gdyż po kilku latach leczenia trzustka nie jest już zdolna do produkcji insuliny. Obecnie nie wiadomo, czy analogi GLP-1, podobnie jak SUR, będą niekorzystnie wpływać na funkcję trzustki po długotrwałym stosowaniu lub po stosowaniu w powtarzalnych cyklach.

Celem tego projektu jest ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analogów GLP-1, z wykorzystaniem semaglutylu jako przedstawiciela grupy, podawanych w powtarzalnych cyklach w celu uzyskania szybkiej redukcji masy ciała. W badaniach zostanie zastosowany myszy model otyłości wywołanej dietą.

Otyłość będzie wywoływana u myszy laboratoryjnych poprzez karmienie dostępną komercyjnie dietą wysokotłuszczową, dostarczającą 60% całkowitej liczby kalorii z tłuszczów. Na harmonogram projektu składa się 6 cykli, każdy obejmujący 8 tygodni karmienia i 3 tygodnie podawania semaglutylu lub soli fizjologicznej (grupa kontrolna).

W ramach projektu oceniony zostanie wpływ podawania semaglutylu u myszy na: (1) masę ciała, poziom glukozy na czczo, tolerancję glukozy i tolerancję insuliny, (2) siłę mięśni i sprawność fizyczną, (3) zanik mięśni, (4) zmiany histopatologiczne w wątrobie, trzustce i trzewnej tkance tłuszczowej, (5) pamięć i uczenie się, (6) ekspresję markerów plastyczności synaptycznej i zapalenia w strukturach mózgu związanych z pamięcią, (7) ekspresję markerów metabolizmu glukozy i lipidów w trzewnej tkance tłuszczowej i krwi, (8) stan zapalny w wątrobie, trzustce, trzewnej tkance tłuszczowej i krwi.

W projekcie wykorzystane zostaną takie metody jak zestaw powszechnie stosowanych testów behawioralnych, pomiar poziomu glukozy na czczo i monitorowanie jego zmian po wstrzyknięciu roztworu glukozy lub insuliny, analiza zmian histopatologicznych w narządach i tkankach wraz z analizą ekspresji genów i białek, pomiar poziomu we krwi różnych markerów związanych ze stanem zapalnym, metabolizmem i uszkodzeniem wątroby.

Wyniki proponowanego projektu mogą posłużyć do sformułowania nowych wytycznych dotyczących stosowania leków z grupy analogów GLP-1.