

GLP-1 receptorių agonistų vaidmuo sergant valgymo sutrikimais: apetito reguliavimas ir neurobiologiniai mechanizmai

Julija Blažytė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva
Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Robertas Strumila*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika, Vilnius, Lietuva
Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Psychiatry, Vilnius, Lithuania

Santrauka. Valgymo sutrikimai, tokie kaip nervinė anoreksija, nervinė bulimija ir persivalgymo sutrikimas, dažnai siejami su neurobiologinėmis disfunkcijomis, įskaitant dopamino ir atlygio sistemų pokyčius. Naujausi tyrimai rodo, kad GLP-1 receptorių agonistai (GLP-1RA) gali turėti terapinį poveikį ne tik metaboliniams, bet ir psichologiniams sutrikimams. GLP-1 reguliuoja gliukozės apykaitą, slopina apetitą ir veikia dopamino signalų perdavimą atlygio sistemose, o tai gali padėti mažinti persivalgymo epizodus. Tyrimai rodo, kad GLP-1RA gali sumažinti su stresu susijusį valgymą, nes veikia pagumburio-hipofizės-antinksčių ašį ir mažina nerimo sukeltą kompulsinį maisto vartojimą. Klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad semaglutidas ir liraglutidas veiksmingai mažina persivalgymo simptomus ir potraukį kaloringam maistui. GLP-1RA poveikis persivalgymo sutrikimui buvo reikšmingesnis nei tradicinių vaistų, tokių kaip SSRI, topiramatas ar lizdeksamfetaminas, tačiau jų ilgalaikis poveikis dar nėra pakankamai ištirtas. Nors ir duoda teigiamų rezultatų, GLP-1RA gali sukelti šalutinius poveikius, įskaitant virškinimo sutrikimus, hipoglikemiją ir galimus psichikos būklės pokyčius. Būsimi tyrimai turėtų įvertinti jų ilgalaikį poveikį ir galimą derinimą su kitais gydymo metodais, pavyzdžiui, kognityvine elgesio terapija.

Raktažodžiai: GLP-1 receptorių agonistai, valgymo sutrikimai, dopamino sistema, apetito reguliavimas, streso sukeltas valgymas.

The Role of GLP-1 Receptor Agonists in Eating Disorders: Appetite Regulation and Neurobiological Mechanisms

Summary. Eating disorders, such as anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder, are often linked to neurobiological dysfunctions, including alterations in dopamine and reward systems. Recent studies suggest that GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) may have therapeutic effects not only on metabolic disorders but also on psychological conditions. GLP-1 regulates glucose metabolism, suppresses appetite, and influences dopamine signalling in reward pathways, potentially reducing binge eating episodes.

* **Adresas:** Robertas Strumila, MD, PhD. El. paštas robertas.strumila@mf.vu.lt

Received: 26/03/2025. Accepted: 07/05/2025

Copyright © Julija Blažytė, Robertas Strumila, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Research indicates that GLP-1RAs may decrease stress-related eating by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and reducing anxiety-driven compulsive food intake. Clinical trials have shown that semaglutide and liraglutide effectively reduce binge-eating symptoms and cravings for high-calorie foods. The effects of GLP-1RAs on binge eating disorder appear to be more significant than those of traditional medications such as SSRIs, topiramate or lisdexamfetamine, though their long-term efficacy remains insufficiently studied. Despite promising results, GLP-1RAs may cause side effects, including gastrointestinal disturbances, hypoglycemia, and potential changes in mental health. Future research should assess their long-term impact and explore possible combinations with other treatment approaches, such as cognitive behavioural therapy.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, eating disorders, dopamine system, appetite regulation, stress-induced eating.

Įvadas

Valgymo sutrikimai yra įvairiapusės kilmės ligos, kurioms būdingas nenormalus valgymo būdas, dėl kurio sutrinka fizinė sveikata ir psichosocialinis gyvenimas [1]. Pagrindiniai valgymo sutrikimai yra nervinė anoreksija, nervinė bulimija ir persivalgymo sutrikimas. Šios ligos dažniausiai pasireiškia jaunoms moterims, todėl būdingas su lytimi susijęs paplitimas. Naujausių tyrimų duomenimis, nervinės anoreksijos paplitimas yra 0,16 %, nervinės bulimijos – 0,63 %, o persivalgymo sutrikimo – 1,53 % [2]. Apie 0,43–0,9 % pasaulio gyventojų per savo gyvenimą gali patirti valgymo sutrikimų [3], o tai rodo, kad šios ligos yra našta visuomenės sveikatai. Vienas iš pagrindinių neurobiologinių valgymo sutrikimų yra dopamino disfunkcija mezolimbiniame atlygio sistemoje. Maistas, kuris ypač kaloringas ir skanus, gali suaktyvinti šią sistemą panašiai kaip narkotinės medžiagos ir sukelti stiprų norą vartoti tokį maistą [4]. Tai ypač būdinga tokiems sutrikimams kaip persivalgymas ir nervinė bulimija. Tiek sustiprintas, tiek prislopintas atlygio jausmas skatina šių sutrikimų atsiradimą. Norėdami pasiekti pasitenkinimą, asmenys suvartoja daugiau maisto, o dėl to atsiranda ydingas valgymo būdas ir yra siekiama kompensuoti sutrikusią atlygio sistemą. Nerimas ir stresas dar labiau komplikuoja valgymo sutrikimų patologiją, nes turi nemažai įtakos šių problemų išsivystymui ir palaikymui [5]. Didelis nerimas, kuris dažnai susijęs su įvairiais gyvenimo sunkumais ar neigiamomis emocijomis, gali paskatinti žalingus įpročius, tokius kaip maisto ribojimas, persivalgymas ar vėmimas. Tokia žalinga reakcija į stresą gali laikinai sumažinti nerimą, tačiau po tam tikro laiko išsiskaido kaip įprotis ir sustiprina jau sutrikusios mitybos ciklą.

Nepaisant įvairių gydymų, ne visi asmenys, sergantys valgymo sutrikimais, pasiekia remisiją, tad atsiranda poreikis ieškoti naujų ir veiksmingesnių terapinių metodų. GLP-1 receptorių agonistai (GLP-1RA) pastaruoju metu sulaukė nemažai dėmesio dėl jų galimo pritaikymo ne tik gydant metabolinius sutrikimus [6]. GLP-1RA reguliuoja gliukozės kiekį kraujyje, gliukagono apykaitą ir su maistu susijusį elgesį, pavyzdžiui, apetito kontrolę ir maisto ieškojimą [7]. GLP-1 yra daugiavandis hormonas, sintezuojamas žarnyno L ląstelėse ir kaip neuropeptidas iš preprogliukagoną (PPG) ekspresuojančių neuronų vienišojo trakto branduolyje. Dėl šios dvigubos funkcijos GLP-1RA yra perspektyvūs preparatai, galintys padėti kovoti su metabolinėmis ir neurobiologinėmis disfunkcijomis, kurios susijusios su valgymo sutrikimais, ir suteikti naują viltį asmenims, kenčiantiems nuo šių sudėtingų ligų.

Išanalizavus atrinktus tyrimus išryškėja esminis GLP-1 hormono vaidmuo reguliuojant neuroninius kelius, susijusius su valgymo sutrikimais, stresu ir nerimu. Naujausioje literatūroje pateikiama vis daugiau informacijos apie GLP-1RA, išryškinamas galimas jų terapinis poveikis ne

tik endokrininėms ligoms [8]. Daugybė tyrimų parodė, jog GLP-1RA mažina valgymo sutrikimo simptomus, nes reguliuoja pagrindines smegenų sritis, įskaitant mezolimbinių dopamino sistemą, pagumburį, vienišo trakto branduolį bei migdolinę liauką [9, 10].

GLP-1 funkcijos

GLP-1 yra 30 aminorūgščių peptidinis hormonas, kurį daugiausia gamina žarnyno L ląstelės, reaguodamos į suvartotą maistą, ir centrinės nervų sistemos PPG neuronai. Šis hormonas atlieka svarbų vaidmenį palaikant gliukozės homeostazę – skatina insulino sekreciją ir slopina gliukagono išsiskyrimą. Be to, GLP-1 lėtina virškinimo trakto motoriką, taip skatindamas sotumo jausmą ir maisto suvartojimo mažinimą. Be metabolinio poveikio, GLP-1 taip pat reguliuoja apetito bei valgymo įpročius [7]. GLP-1 receptoriai plačiai išreikšti pagrindinėse smegenų srityse, susijusiose su apetito reguliavimu, atlygio apdorojimu, reakcija į stresą, motyvacija bei priklausomybę, taip pat įskaitant pagumburį, migdolinę liauką, prigludusį branduolį, šoninę pertvarą, pagumburio paraventrikulinį branduolį (PVB) ir ventralinę tegmentinę sritį (VTS). Veikiant šioms sritims, GLP-1 daro įtaką ne tik su alkio susijusiam valgymui, bet ir nesusijusiems veiksniams, pavyzdžiui, atlygio siekiančiam maisto ieškojimui ar su stresu susijusiam persivalgymui [11].

GLP-1 taip pat atlieka vaidmenį smegenų ūminėse ir lėtinėse reakcijose į įvairų stresą ir nemalonius dirgiklius. Svarbiausi šio hormono taikiniai yra pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis ir simpatinė nervų sistema. Stresas suaktyvina PPG neuronus, o jie perduoda signalus į PVB. GLP-1 atlieka tiesioginį vaidmenį reguliuojant simpatinių preganglinių neuronų aktyvumą nugaros smegenyse. Be to, jis daro netiesioginę įtaką simpatinėms reakcijoms, aktyvindamas rostrinės ventrolateralinės smegenų dalies ir PVN presimpatinius neuronus, kurie galiausiai perduoda signalą į nugaros smegenų simpatinius preganglinius neuronus. Šiais keliais GLP-1 prisideda prie ūmaus atsako į stresą, didindamas kortikosteroidų kiekį, mobilizuodamas gliukozę ir didindamas širdies susitraukimų dažnį. Šie fiziologiniai pokyčiai leidžia organizmui veiksmingai reaguoti į galimas grėsmes ir didina jo gebėjimą susidoroti su ūminiais stresoriais [10].

Atlygio sistema

GLP-1 atlieka itin svarbų vaidmenį reguliuojant tiek homeostatinį, tiek atlygio skatinamą valgymo elgesį. GLP-1 receptoriai yra aktyvinami smegenų srityse, tokiose kaip VTS ir Accumbens branduolyje, kurie reguliuoja dopamino signalus ir taip mažina norą valgyti labai skanų, daug kalorijų turintį maistą. Šis mechanizmas ypač aktualus valgymo sutrikimams, tokiems kaip persivalgymas ir nervinė bulimija, nes jų dopamino reguliavimas atlygio sistemoje būna pakitęs [12]. Išsami Geisler ir Hayes [13] apžvalga pabrėžia GLP-1 gebėjimą selektyviai mažinti dopamino neuronų sužadinimą VTS ir taip moduluoti su atlygiu susijusį elgesį. Be to, autorių apžvelgti tyrimai su gyvūnais parodė, kad ilgalaikė prieiga prie skanaus maisto pernelyg stimuliuoja dopaminerginę sistemą ir todėl po kurio laiko dopamino atsakas silpnėja. Šis nuslopęs atsakas gali lemti kompensacinį persivalgymą, kai bandoma kompensuoti atlygio trūkumą. Badulescu ir kitų [9] atlikta sisteminė analizė dar labiau pabrėžia GLP-1RA potencialą paveikti atlygio sistemą. Jų išanalizuotų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad GLP-1RA mažina su maistu susijusius atlygio paskatinimus. Be to, jie atkreipė dėmesį į tai, kad atsparumas insulinui turi įtakos baziniam dopamino kiekiui ir sutrikdo dopamino apykaitą, o tai leistų daryti prielaidą, jog GLP-1RA vienu metu galėtų veikti abu šiuos mechanizmus.

Tyrimai [14] su gyvūnais taip pat atskleidė, kad GLP-1RA veikia serotonino sistemą, kuri glaudžiai susijusi su dopaminerginiais keliais ir atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant atlygį, ape-

titą ir impulsų kontrolę. Serotoninas, veikdamas pagumburio 5-HT_{2C} receptorių, stimuliuoja proopiomelanokortino neuronus, kurie skatina sotumo jausmą ir slopina apetitą.

Stresas, nerimas ir emocinis persivalgymas

Stresas ir nerimas taip pat apsunkina atlygio ir apetito reguliavimo sąveiką, todėl dažnai skatina emocinį valgymą. Didžioji dalis valgymo sutrikimų turinčių asmenų taip pat susiduria su gretutinėmis psichikos sveikatos problemomis, pavyzdžiui, depresija ir nerimu [15], kurie prisideda prie lėtinio streso ir sustiprina žalingus valgymo įpročius. Lėtinis stresas suaktyvina pagrindines smegenų sritis, susijusias su streso apdorojimu ir emociniu reguliavimu, pavyzdžiui, migdolinę ir prefrontalinę smegenų žievę, todėl sustiprėja noras suvartoti didelį kiekį maisto (kompensacinis streso įveikimo mechanizmas). Emocinis persivalgymas dažnai tampa savęs ramino strategija, taikoma liūdesiui, nerimui ar kitoms neigiamoms emocijoms malšinti, taip paskatinant sutrikusio valgymo ciklą [16].

GLP-1 atlieka svarbų vaidmenį PHA ašyje ir simpatinėje nervų sistemoje, kurios abi yra aktyvios patiriant stresą [10]. GLP-1 pasižymi dvejopu poveikiu – per PHA ašį skatina kortizolio išsiskyrimą, galbūt sustiprindamas reakciją į stresą, tačiau taip pat keičia jautrumą stresui, dėl to sunkumai gali būti lengviau įveikiami. Šis aspektas pabrėžia GLP-1 niuansus streso reguliavimo atžvilgiu, nes jo poveikis gali ir sustiprinti, ir sušvelninti su stresu susijusius procesus, tai priklauso nuo situacijos. Nepaisant hormono trūkumų, jo poveikis įvairioms sistemoms, įskaitant PHA ašį ir migdolinę liauką, rodo teigiamą poveikį valdant su stresu susijusį valgymo elgesį ir emocinį atsparumą.

Klinikinių tyrimų apžvalga

Richards ir kiti [17] retrospektyviajame tyrime pademonstravo, kad pacientams, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo arba sunkūs persivalgymo simptomai ir kurie vartojo vien tik semaglutidą, labai sumažėjo persivalgymo įpročiai, palyginti su pacientais, vartojusiais kitus vaistus nuo nutukimo. Tiksliau tariant, persivalgymo simptomų skalės balai sumažėjo vidutiniškai 14 balų grupėje, kurioje buvo vartojamas tik semaglutidas, palyginti su 5,9 balo sumažėjimu grupėje, kurioje buvo vartojami kiti vaistai nuo nutukimo ($p < 0,01$). Šie tyrimo rezultatai pabrėžia unikalią semaglutido vaidmenį reguliuojant nervinius kelius, susijusius su sotumo jausmu, alkio ir didesnes šio preparato galimybes būti pritaikytam gydant valgymo sutrikimus.

Atsitiktinės atrankos būdu atliktas kontroliuojamas tyrimas [18] taip pat suteikia vertingų įžvalgų apie galimą GLP-1RA naudą kontroliuojant apetitą ir didinant sotumą po valgio. Šiame 52 savaites trukusiame tyrime buvo nagrinėjamas bendras 3,0 mg per parą liraglutido ir intensyvios elgesio terapijos (IET) poveikis apetito reguliavimui, potraukiui maistui ir mėgavimuisi maistu nutukusiems suaugusiesiems. Liraglutido ir IET grupės dalyviai nurodė, kad jų alkis, sotumas ir pasimėgavimas maistu reikšmingai pakito, palyginti su dalyviais, kuriems buvo taikoma tik IET. Šis poveikis buvo ryškiausias pirmąsias 24 gydymo savaites, tačiau sumažėjo ties 54 savaitės riba. Tyrime buvo naudota vizualioji analoginė skalė, kaip subjektyvi priemonė vertinti pojūčius, kurie susiję su apetitu, alkio, sotumu bei domėjimusi maistu [19]. Pirmieji rezultatai parodė didesnius abiejų grupių skirtumus. Pavyzdžiui, 6 savaitę alkio jausmas sumažėjo tik $-0,3 \pm 4,2$ mm IET grupėje, palyginti su reikšmingu $-16,8 \pm 4,0$ mm sumažėjimu IET-liraglutido grupėje ($p = 0,005$). Panašiai labai sumažėjo domėjimasis maistu 6 savaitę IET-liraglutido grupėje – sumažėjo $-16,3 \pm 3,6$ mm, o IET grupės dalyviai nurodė minimalų pokytį, kuris buvo $+0,2 \pm 3,6$ mm (p

= 0,002). Galiausiai sotumo jausmas taip pat atspindėjo šias tendencijas – 6 savaitę IET-iraglutido grupėje padidėjo $+9,8 \pm 3,0$ mm, palyginti su $-5,1 \pm 3,2$ mm sumažėjimu IET grupėje ($p = 0,001$). Panašūs rezultatai išliko iki 24 savaičių, tačiau iki 52 savaitės ribos ėmė mažėti skirtumas, kuris galiausiai susilygino, tad apetito kontrolės, sotumo ir domėjimosi maistu skirtumai tapo statistškai nereikšmingi. Nors šie rezultatai rodo, kad liraglutidas gali per trumpą laiką veiksmingai pagerinti apetito reguliaciją ir sumažinti domėjimąsi maistu, tačiau šio poveikio susilpnėjimas praėjus ilgesniam laikui rodo, kad nėra pakankamo ilgalaikio poveikio ir reikėtų atlikti daugiau tyrimų. Ateityje reikėtų ištirti optimalią gydymo trukmę ir papildomas priemones, kurios galėtų padėti išlaikyti ilgalaikį poveikį.

Taip pat reikšmingas yra M. Perez-Cheron [20] aprašytas 15 metų nervine bulimija sirgusios moters, kuriai buvo sėkmingai pritaikytas kombinuotas gydymas liraglutidu ir metforminu, atvejis. Pacientė kentėjo nuo nuolatinio alkio, kuris sukeldavo persivalgymo ir vėmimo epizodus, taip pat turėjo lėtinių ligų, tokių kaip pirminį hipotirodizmą, policistinių kiaušidžių sindromą. Be to, moteriai buvo įtariamas greitas skrandžio išsituštinimas, o tai galėjo prisidėti prie dažno alkio jausmo. Dėl to buvo taikomas kombinuotas gydymas liraglutidu ir metforminu. Toks gydymo būdas pasirodė esąs kur kas veiksmingesnis negu kiti įprasti valgymo sutrikimo gydymo būdai – pacientė teigė, kad alkis ir persivalgymo epizodai visiškai praretėjo ir galiausiai išnyko. Šie įdomūs rezultatai rodo, jog GLP-1RA gali potencialiai sumažinti simptomus ar net gydyti nervinę bulimiją, ypač tiems, kurie turi metabolinių sutrikimų. Tačiau būtina pabrėžti, kad tai tik vieno paciento istorija ir reikėtų atlikti kur kas didesnius tyrimus surinkus daugiau dalyvių ir išnagrinėti vaisto poveikį ne tik metabolinių sindromų kontekste.

Panašų tyrimą atliko Allison ir kiti [21]. Jų tyrimo objektas buvo persivalgymo epizodų skaičius per savaitę. Bandomajame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime buvo tiriamas liraglutido poveikis gydant suaugusiųjų, kurių kūno masės indeksas yra 27 kg/m^2 arba didesnis, persivalgymo sutrikimus. 17 savaičių trukusiam dvigubai aklame tyrime bandyta įvertinti, ar liraglutidas gali sumažinti persivalgymo epizodų skaičių, padėti reguliuoti svorį ir pagerinti valgymo įpročius. Dalyviai buvo suskirstyti į 2 grupes: vienai jų buvo skiriamas liraglutidas, kitai – placebo. Kas 14 dienų dalyviai atliko daugybę vertinimų, įskaitant apklausą dėl valgymo sutrikimų (EDE-Q), kad būtų galima įvertinti persivalgymo dažnį. Rezultatai atskleidė, kad nors abiejose grupėse sumažėjo persivalgymo epizodų, šis sumažėjimas nebuvo statistškai reikšmingas. Placebo grupėje persivalgymas vidutiniškai sumažėjo 2,5 epizodo, o liraglutido grupėje – 4 epizodais ($p = 0,37$). Tačiau liraglutidą vartojusiems dalyviams kliniškai reikšmingai sumažėjo svoris, o tai atitinka apetitą reguliuojantį GLP-1RA poveikį. Gauti rezultatai labai skyrėsi nuo ankstesnių tyrimų rezultatų, o šio tyrimo trūkumus autoriai aiškina kaip vaistų vartojimo klaidas ir mažą imties dydį, kurie galėjo turėti įtakos rezultatams. Nepaisant statistškai neigiamų rezultatų, tyrimas rodo, kad liraglutidas gali būti taikomas gydant persivalgymo sutrikimą, tačiau reikėtų pabrėžti didesnių tyrimų, kurie nagrinėtų ilgesnį šio preparato vartojimą, svarbą.

GLP-1 receptorių agonistai ir kiti vaistai

Lyginant GLP-1RA su tradicinėmis valgymo sutrikimų gydymo priemonėmis – selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), kognityvine elgesio terapija (KET), topiramatu bei lisdeksamfetaminu – išryškėja dideli jų skirtumai.

SSRI, o iš jų dažniausiai fluoksetinas [22], gali būti skiriami valgymo sutrikimams gydyti, ypač persivalgymo sutrikimui ir nervinei bulimijai, dėl jų gebėjimo didinti serotonino kiekį. Jie veiksmingai gerina nuotaiką, mažina nerimą ir persivalgymo epizodų skaičių. Kai kurie duome-

nys [23] rodo, kad SSRI gali turėti įtakos atlygio sistema, tačiau šis poveikis nėra toks tiesioginis, palyginti su GLP-1RA. SSRI ypač naudingi asmenims, kurių valgymo įpročiai susidaro dėl emocinių sutrikimų ar psichikos sveikatos ligų, tokių kaip depresija ar nerimas. Priešingai, GLP-1RA tiesiogiai veikia neurobiologinius valgymo sutrikimų mechanizmus, įskaitant apetito reguliavimo sistemą, sotumo signalus, dopamino kelius, taip pat veikia ir metabolinius sutrikimus. Nors SSRI teikia didesnę naudą psichikos sveikatai, jų poveikis apsiriboja apetito reguliavimu ir sotumo signalų funkcijomis, kurios svarbios valgymo sutrikimų išsivystymui. Tačiau abiejų preparatų derinys galėtų suteikti holistinį požiūrį, nes būtų sprendžiamos tiek psichologinės, tiek fiziologinės valgymo sutrikimų disfunkcijos.

Topiramatas, kuris yra antikonvulsantas, taip pat yra veiksmingas preparatas, mažinantis persivalgymo dažnį, o dėl to mažėja kūno svoris ir gerėja gyvenimo kokybė [24]. Reguluodamas neurotransmiterius, tokius kaip gama amino sviesto rūgštis (GABA), slopina neuronų susijaudinimą smegenyse ir taip padeda sumažinti impulsyvumą, kuris dažnai būdingas valgymo sutrikimams, tokiems kaip persivalgymas ir nervinė bulimija. Nors topiramato poveikis ir yra teigiamas gydant valgymo sutrikimus, šio vaisto šalutinis poveikis, įskaitant kognityvinius sutrikimus, nuotaikos pokyčius ir nuovargį, riboja ilgalaikį jo vartojimą [24]. Skirtingai GLP-1RA veikia daugelį nervų ir medžiagų apykaitos grandžių, taip pat turi kur kas mažiau nepageidaujamų reakcijų, tad, palyginus abu preparatus, galima teigti, jog GLP-1RA turi pranašumą gydant valgymo sutrikimus.

Lisdeksamfetaminas, kuris yra psichostimuliatorius, dažniausiai naudojamas aktyvumo ir dėmesio sutrikimui gydyti, taip pat efektyvus gydant valgymo sutrikimus, būtent persivalgymo sutrikimą. Preparatas veikia skatindamas noradrenalino, serotonino ir dopamino išsiskyrimą ir blokuodamas jų atgalinį įsisavinimą. Klinikiniai tyrimai rodo veiksmingumą mažinant persivalgymo epizodus, dėl to kūno svorį ir impulsyvumą, moduluojant atlygio sistemą ir apetito reguliavimą [25]. GLP-1RA, kaip ir lisdeksamfetaminas, dalyvauja dopaminerginėje sistemoje, tačiau ne stiprina dopamino išsiskyrimą, o reguliuoja jo signalus. Abu vaistai nukreipti į su dopaminu susijusius mechanizmus ir turi teigiamą poveikį persivalgymo sutrikimų simptomams, tačiau lisdeksamfetaminas kelia didelę riziką, įskaitant galvos skausmą, insomniją, nerimą ir galimą piktnaudžiavimą ar priklausomybę. Be to, lisdeksamfetaminas dar nėra patvirtintas ar plačiai prieinamas daugelyje šalių, todėl jo pasiekiamumas, palyginti su GLP-1RA, yra ribotas.

Kognityvinė elgesio terapija ir GLP-1RA yra skirtingi gydymo būdai, tačiau potencialiai galintys sąveikauti ir efektyviau gydyti valgymo sutrikimus. KET yra laikoma pačia veiksmingiausia, įrodymais pagrįsta, ilgalaikė valgymo sutrikimų, ypač nervinės bulimijos bei persivalgymo sutrikimo, terapija [26]. Daugiausia dėmesio skiriama psichologiniams ir emociniams faktoriams, kurie skatina valgymo sutrikimus, tokiems kaip stresas, impulsyvumas ir menka savivertė. Taikant KET asmenys geriau užmezga sveikesnius santykius su maistu ir lengviau susidoroja su gyvenimo sunkumais. Tačiau, nepaisant savo pranašumų, KET tiesiogiai nesprenžia neurobiologinių ar fiziologinių valgymo sutrikimų problemų, tokių kaip sutrikęs apetitas, sotumo jausmas ar stiprus noras valgyti, kurių priežastis dažnai būna sutrikusi atlygio sistema. O GLP-1RA veikia šiuos mechanizmus ir reguliuoja apetitą bei atlygio nulemtą elgesį su maistu. Reikėtų pabrėžti, kad preparatai veikia tik biologines priežastis ir tik iš dalies sprendžia kognityvines ir emocines problemas, lemiančias žalingus valgymo įpročius. Taigi, atsižvelgiant į abiejų gydymo metodų pranašumus, būtų galima bandyti suderinti abu šiuos metodus ir taip daryti itin platų terapinį poveikį. KET suteikia asmenims priemones, padedančias valdyti psichologinius ir emocinius sunkumus, susijusius su valgymo sutrikimais, o GLP-1RA padeda įveikti neurobiologines disfunkcijas. Šis integruotas modelis galėtų būti perspektyvus gydymas, kuris suteiktų gerus ilgalaikius rezultatus ir pagerintų pacientų gyvenimo kokybę.

GLP-1A šalutiniai efektai ir rizikos

Nors GLP-1RA yra perspektyvūs vaistai, svarbu paminėti jų šalutinį poveikį. Viena iš nerimą keliančių sričių, dėl kurios iškilo įvairios diskusijos, yra su GLP-1RA siejamas suicidiškumas. Nors nėra vienodos nuomonės dėl rizikos padidėjimo, Bushi ir kitų [27] atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė nerado statistiškai reikšmingo ryšio tarp GLP-1RA ir minčių apie savižudybę. Apžvalgoje taip pat pastebėtas didelis įtrauktų tyrimų heterogeniškumas, kuris rodo, kad kintamumas atsirado dėl metodikų skirtumų, o tai pabrėžia tolesnių šios temos tyrimų poreikį. Be to, socialinės žiniasklaidos platformų tyrimas [28] parodė, kad kai kuriems asmenims psichikos sveikata iš pradžių pablogėjo – pasireiškė padidėjęs nerimas, depresinės nuotaikos bei nemiga, tačiau vėliau daugeliui situacija pagerėjo. Kitas kohortinis tyrimas [29] panašiai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp GLP-1RA vartojimo ir savižudybių ar depresijos ir su nerimu susijusių sutrikimų paplitimo. Taip pat yra galima rizika, susijusi su padidėjusiu ūminio pankreatito atvejų dažniu, ypač tarp asmenų, turinčių kasos ligų istoriją ar genetinį polinkį. Tyrime [30] nurodoma, kad nors bendras rizikos lygis išlieka žemas, gydytojams rekomenduojama ypač atsargiai skirti šiuos vaistus pacientams, turintiems papildomų rizikos veiksnių, ir skatinti tolesnius tyrimus šioje srityje. Galiausiai, nors hipoglikemija paprastai nekelia rūpesčių vartojant vien tik GLP-1RA, gali būti padidėjusi rizika vartojant kartu kitus vaistus nuo diabeto, tokius kaip insulinas ar sulfonilkarbamidas. Tai dar labiau sustiprina būtinybę atidžiai atrinkti ir stebėti pacientus, ypač asmenis, kuriems taikomas kombinuotas gydymas, kad būtų užtikrinta veiksminga glikemijos kontrolė ir iki minimumo sumažinti hipoglikemijos reiškiniai.

Diskusija

Literatūros apžvalgos rezultatai rodo, kad gydymas GLP-1RA gali būti perspektyvus būdas, padedantis spręsti sudėtingas neurobiologines disreguliacijas, kurios lemia valgymo sutrikimus, tokius kaip persivalgymo sutrikimas ir nervinė bulimija. Šie vaistai, veikdami mezolimbinių dopamino sistemą ir serotonino grandis, teigiamai reguliuoja su motyvacija susijusį elgesį bei atlygio už maistą atsaką ir taip mažina persivalgymo simptomus [31]. Be to, GLP-1RA reguliuoja PHA ašį ir migdolinę liauką, kurios atlieka pagrindinį vaidmenį mažinant su stresu ir nerimu susijusį valgymą [10]. Bendras poveikis šiems tarpusavyje susijusiems mechanizms leidžia manyti, jog GLP-1RA galėtų užtikrinti kompleksiškesnį ir veiksmingesnį gydymą, palyginti su tradiciniais metodais, kurie dažnai orientuoti į atskiras disfunkcijos grandis.

Nors yra įvairių vaistų valgymo sutrikimams gydyti, tokių kaip SSRI, topiramatas ir lisdek-samfetaminas, jų poveikis nėra pakankamai geras ir atsiranda poreikis ieškoti geresnių preparatų. Šiuo atveju GLP-1RA galėtų tapti nauju terapiniu potencialu ir gali būti dar veiksmingesni, derinami su kitais gydymo būdais, pavyzdžiui, kognityvine elgesio terapija. Klinikiniai tyrimai rodo, kad asmenims, kuriems yra persivalgymo sutrikimas ir kurie vartoja GLP-1RA, reikšmingai sumažėja persivalgymo dažnis bei sunkumas. Be to, aprašytas atvejis rodo [20], kad GLP-1RA gali padėti pagerinti sunkius bulimijos simptomus, ypač kompulsyvų norą valgyti didelį maisto kiekį. Nors rezultatai teikia daug vilčių, vis dėlto nėra pakankamai duomenų, kurie patvirtintų, kad šį preparatą galima naudoti psichiatrijoje. Dauguma studijų iki šiol buvo skirtos tirti specifiskai persivalgymo sutrikimą, todėl trūksta žinių apie vaisto veiksmingumą gydant kitus valgymo sutrikimus, pavyzdžiui, nervinę anoreksiją, kuri irgi susijusi su dopamino reguliacijos problemomis [32]. Taip pat daugelyje studijų buvo tiriama asmenys, sergantys gretutinėmis metabolišėmis ligomis, tarkim, diabetu, todėl kyla klausimų dėl vaisto tinkamumo žmonėms, turintiems

valgymo sutrikimų be metabolinių susirgimų. Ateities tyrimai turėtų siekti pašalinti šias spragas ir ištirti GLP-1RA poveikį žmonėms, turintiems valgymo sutrikimų be metabolinių susirgimų, išnagrinėti ilgalaikį šalutinį poveikį, vaistų pritaikomumą platesniam valgymo sutrikimų spektrui ir detaliau išaiškinti nervinius mechanizmus, per kuriuos GLP-1RA veikia, taip nustatant jų vaidmenį psichiatrijoje.

GLP-1RA laikomi perspektyviais vaistais, tačiau verta pabrėžti ir jų galimus šalutinius efektus. Vienas iš galimų šalutinių poveikių yra suicidiškumas, tačiau tai yra diskutuotina tema ir nėra visiškai sutarimo. Kai kurie tyrimai, pavyzdžiui, Arillot ir kolegų straipsnis, parodė, kad gydymo pradžioje kai kuriems individams pasireiškia laikinas psichikos būklės pablogėjimas, kuris vėliau dažnai išnyksta. Keli atvejo tyrimai taip pat rodo, kad GLP-1RA vartojimas gali turėti įtakos pankreatito išsivystymui asmenims, turintiems specifinių rizikos veiksnių ar anksčiau sirgusiems kasos ligomis. Galiausiai, gali pasireikšti hipoglikemijos atvejai, ypač kai GLP-1RA derinami su kitais diabeto gydymo preparatais.

Išvados

Gydymas GLP-1RA yra perspektyvus valgymo sutrikimų, ypač persivalgymo ir nervinės bulimijos, įveikos būdas. Šie vaistai veikia neurobiologinius mechanizmus, kurie yra būdingi žmonėms, kenčiantiems dėl sutrikusių valgymo įpročių. Dabartinėje literatūroje pabrėžiama, kad šie vaistai gali sumažinti persivalgymo simptomus, reguliuodami atlygio procesą būtent per mezolimbinių dopamino sistemą. Šitaip jie sumažina persivalgymo epizodus ir intensyvų norą valgyti kalorinę, skanų maistą. Šie vaistai taip pat atlieka svarbų vaidmenį mažinant stresą ir nerimą, nes jie veikia PHA ašį ir migdolinę liauką. Šios sistemos glaudžiai susijusios su emociniu persivalgymu ir veikia kaip susidorojimo mechanizmai nerimui ir stresui sumažinti. Šis dvejopas vaisto poveikis ne tik padeda palengvinti psichologinį stresą ir šalinti jo sukeltus ydingus įpročius, bet ir nutraukia emocinio persivalgymo ciklą.

Dėl daugialypio poveikio GLP-1RA yra perspektyvūs spręsti sudėtingas valgymo sutrikimų disfunkcijas, kurias įprasti vaistai, tokie kaip SSRI, topiramatas bei lisdeksamfetaminas, veikia nepakankamai. Nors gauta daug pozityvių rezultatų, GLP-1RA ilgalaikio vartojimo ir jų galimo šalutinio poveikio tyrimai tebėra riboti. GLP-1RA siūlo naujovišką požiūrį į valgymo sutrikimų gydymą, suteikiantį vilties asmenims, kovojantiems su šiomis ligomis ir jų pasekmėmis.

Svarbu taip pat atsižvelgti į galimus šalutinius poveikius, tokius kaip galimas padidėjęs suicidiškumas, psichinių sutrikimų pablogėjimas, pankreatitas bei hipoglikemijos pavojus derinant su kitais vaistais. Dabartiniai tyrimai rodo, kad šie efektai dažnai yra individualūs ir laikini, tačiau visapusiškas jų įvertinimas reikalauja papildomų tyrimų.

Literatūra

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. mont., 2013, p. 329.
2. Qian J, Wu Y, Liu F, Zhu Y, Jin H, Zhang H, Wan Y, Li C, Yu D. An update on the prevalence of eating disorders in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Eating and weight disorders*. EWD 2022; 27: 415–428.
3. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G, Carfagno M, Hilbert A, Treasure J, Wade T, Bulik CM, Zipfel, Hay P, Schmidt U, Castellini G, Favaro A, Solmi M. Treatment of eating disorders: A systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2022; 142: 104857.

4. Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. The neurobiology of eating disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2019; 28: 629–640.
5. Rosenbaum DL, White KS. The role of anxiety in binge eating behavior: A critical examination of theory and empirical literature. *Health Psychology Research* 2013; 1(2): e19.
6. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 receptor agonists – effects beyond obesity and diabetes. *Cells* 2023; 65.
7. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews* 2007; 87(4): 1409–1439.
8. Zhao X WM, W. Z, L. Z, C. L, F. C, X. H, L. Y, Z. Y. GLP-1 receptor agonists: Beyond their pancreatic effects. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12: 721135.
9. Badulescu S, Tabassum A, Le GH, Wong S, Lee Phan HG, Llach C-D, McIntyre R. S, Rosenblat J, Mansur. Glucagon-like peptide 1 agonist and effects on reward behaviour: A systematic review, *Physiology & Behavior* 2024; 283: 114622.
10. KM. Holt TS. The physiological role of the brain GLP-1 system in stress. *Cogent Biology* 2016; 2(1): 1229086.
11. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism* 2019; 30: 72–130.
12. Yu Y, Miller R, Groth S. A literature review of dopamine in binge eating. *J Eat Disord* 2022; 10: 11.
13. Geisler CE, Hayes MR. Metabolic hormone action in the VTA: Reward-directed behavior and mechanistic insights. *Physiology & Behavior* 2023; 268: 114236.
14. Leon RM, Borner T, Reiner DJ, Lhamo SLMR, De Jonghe BC, Hayes MR. Hypophagia induced by hindbrain serotonin is mediated through central GLP-1 signaling and involves 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptor activation. *Neuropsychopharmacology: Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2019; 44(10): 1742–1751.
15. Kowalewska E, Bzowska M, Engel J, Lew-Starowicz M. Comorbidity of binge eating disorder and other psychiatric disorders: A systematic review. *BMC Psychiatry* 2024; 24: 556.
16. Guerrero-Hreins E, Goldstone AP, Brown RM, Sumithran P. The therapeutic potential of GLP-1 analogues for stress-related eating and role of GLP-1 in stress, emotion and mood: A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2021; 110: 110303.
17. Richards J, Bang N, Ratliff EL, Paszkowiak MA, Khorgami ZKSS, Simmons WK. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: A retrospective cohort study. *Obesity Pillars* 2023; 7: 100080.
18. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh O, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K, Leonard S, Bakizada ZM, Chao AM. Effects of liraglutide on appetite, food preoccupation, and food liking: Results of a randomized controlled trial. *International Journal of Obesity* 2020; 44: 353–361.
19. Flint A, Raben A, Blundell J, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes* 2000; 24: 38–48.
20. Perez-Cheron M. Remission of bulimia nervosa observed during administration of liraglutide and metformin: A case report. *AACE Clinical Case Reports* 2018: 199–202.
21. Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, McCuen-Wurst C, Jones E, McAllister C, Gruber K, Berkowitz RI, Wadden TA, Tronieri JS. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obesity Science & Practice* 2022; 9: 127–136.
22. Rodan S-C, Bryant E, Le A, Maloney D, Touyz S, McGregor IS, Maguire S, N. E. D. R. Consortium. Pharmacotherapy, alternative and adjunctive therapies for eating disorders: Findings from a rapid review. *J Eat Disord* 2023; 11: 112.
23. Bari A, Theobald DE, Caprioli D, Mar AC, Aidoo-Micah A, Dalley JW, Robbins TW. Serotonin modulates sensitivity to reward and negative feedback in a probabilistic reversal learning task in rats. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 1290–1301.
24. Milano W, De Rosa M, Milano L, Riccio A, Sanseverino B, Capasso A. The pharmacological options in the treatment of eating disorders. *ISRN Pharmacology* 2013; 352865.
25. Schneider E, Higgs S, Dourish CT. Lisdexamfetamine and binge-eating disorder: A systematic review and meta-analysis of the preclinical and clinical data with a focus on mechanism of drug action in

- treating the disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2021; 53: 49–78.
26. Linardon J, Wade TD, de la Piedad Garcia X, Brennan L. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for eating disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2017; 85: 1080–1094.
27. K. M. N. R. S. S. M. P. U. N. B. S. B. P. B. K. G. M. G. A. M. T. B. S. A. A. R. K. M. C. A. S. S. S. S. H. A. S. M. Bushi G. Association of GLP-1 receptor agonists with risk of suicidal ideation and behaviour: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2025; 41(2):e70037.
28. F. G. G. A. C. J. M. C. V. M. G. S. S. L. S. F. Arillotta D. GLP-1 receptor agonists and related mental health issues; insights from a range of social media platforms using a mixed-methods approach. *Brain Sciences* 2023; 13(11): 1503.
29. S. J. W. V. S. H. P. L. E. B. M. M. H. A. P. B. Ueda P. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death. *JAMA Internal Medicine* 2024; 184(11): 1301–1312.
30. A. M. K. Y. T. A. E. M. K. M. P. Laura D Lomeli. The incidence of acute pancreatitis with GLP-1 receptor agonist therapy in individuals with a known history of pancreatitis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2024; 215: 111086.
31. Aoun L, Almardini S, Saliba F, Haddadin FMO, Jdaidani J, Morcos Z, Al Saidi I, Bou Sanayeh E, Saliba S, Almardini M, Zaidan J. GLP-1 receptor agonists: A novel pharmacotherapy for binge eating (Binge eating disorder and bulimia nervosa)? A Systematic Review. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 2024; 35: 100333.
32. Frank GKW. *Psychiatric Times* 31 Spalis 2019. [Tinkle]. Available from: <https://www.psychiatrictimes.com/view/dysregulation-brain-processing-anorexia-nervosa>.
33. Pasquale EK, Boyar AM, Boutelle KN. Treatment targets for binge eating disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2024; 26: 616–625.
34. Moore CF, Panciera JJ, Sabino V, Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 2018; 373(1742): 20170024.