Możliwości wykorzystania analogów glukagonopodobnego peptydu-1 w różnych jednostkach chorobowych

Weronika Bielka¹, Agnieszka Przekaz¹, Maria Salmanowicz¹, Bolesław Banach¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Possibilities of using analogues of glucagon-like peptide-1 in various disease entities

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) plays an essential role in regulation of metabolism of carbohydrates. It enhances a glucose-dependent insulin secretion, inhibits secretion of glucagon, as well as delays gastric emptying. These functions lead to maintain lower glucose level. Through its effect on the central nervous system GLP-1 promotes satiety and decreases appetite, taking part in maintenance of appropriate body weight. Moreover, it demonstrates protective properties towards β cells in pancreas and cardiomyocytes. A new group of antihyperglycemic medicaments that exploits beneficial effects of glucagon-like peptide-1 has been developed – analogues of GLP-1. This type of drugs contains exenatide, lixisenatide, liraglutide, exenatide extended-release, albiglutide, dulaglutide and semaglutide. These substances activate the receptor of GLP-1 in an intermittent or in a continuous way. Their main characteristics include high efficiency in lowering the glycated haemoglobin and fasting plasma glucose levels, as well as noticeable reduction of body weight. At the same time they are deemed safe as they show fairly low risk of hypoglycemia. The latest reports highlight the potential possibilities of using GLP-1 analogues in different disease entities. It has been proved that receiving this type of medicaments improves the glucose tolerance in prediabetes, as well as lowers the cardiovascular risk. In addition, the aforementioned drugs show a nephroprotective action. Using GLP-1 analogues brings many advantages for patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty liver disease (NASH). They are also effective in body weight reduction. Furthermore, they have a positive impact on cognitive processes, which means that they may be used in treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease or Parkinson's disease. It is necessary to conduct more research into this group of medicaments, since many reports suggest their pleiotropic properties and therefore possibilities of applying them in the therapies of a number of disease entities, not only the ones connected with glucose tolerance disorders.

Keywords: diabetes, glucagon-like peptide-1, GLP-1 analogues, glucose metabolism, obesity, prediabetes, neurodegenerative diseases, cardiovascular risk, liver diseases.

Adres do korespondencji

Andrzej Pawlik, Katedra i Zakład Fizjologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny,
Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin, Polska;
e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Źródła finansowania

Projekt finansowany w ramach programu
Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego
pod nazwą „Regionalna Inicjatywa
Doskonałości” w latach 2019–2022,
nr 002/RID/2018/19.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.02.05

Zaakceptowano: 2021.02.22

Opublikowano on-line: 2021.02.24

DOI

10.32383/farmpol/133606

ORCID

Weronika Bielka (ORCID id: 0000-0001-6893-4844)

Agnieszka Przekaz

(ORCID id: 0000-0003-1164-3960)

Maria Salmanowicz

(ORCID id: 0000-0003-2170-6486)

Bolesław Banach (ORCID id: 0000-0003-3627-1171)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Inkretyny są hormonami peptydowymi wydzielanymi w odpowiedzi na bodziec pokarmowy przez komórki K i L znajdujące się w przewodzie pokarmowym. Należą do nich glukagonopodobny peptyd-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) oraz glukozozależny peptyd insulino-tropowy (ang. *glucose-dependent insulino-tropic peptide* lub *gastric inhibitory peptide*, GIP). Hormony inkretynowe mają krótki czas półtrwania i ulegają degradacji pod wpływem osoczkowego enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase 4*, DPP-4,). Inkretyny nasilają sekrecję insuliny, hamują wydzielanie glukagonu, opóźniają opróżnianie żołądka, zmniejszają apetyt oraz działają ochronnie na serce. Wykazano ponadto protekcyjne działanie GLP-1 względem komórek β trzustki. Efekty te są korzystne dla zachowania prawidłowej tolerancji glukozy [1].

Działanie inkretynowe definiuje się jako zwiększone wydzielanie insuliny po doustnym przyjęciu glukozy w porównaniu z wydzielaniem insuliny po izoglikemicznym dożylnym wlewie glukozy, gdy oba dają identyczne wartości glikemii w osoczu. U zdrowych osób efekt inkretynowy odpowiada za około 70% wydzielania insuliny po doustnym obciążeniu glukozą, a zatem jest niezbędny do poposiłkowej regulacji stężenia glukozy [2]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwuje się znaczącą redukcję efektu inkretynowego, co prawdopodobnie odgrywa rolę w patofizjologii tej jednostki chorobowej [3]. Właściwości inkretyn zostały wykorzystane w opracowaniu dwóch klas leków przeciwhiperlikemicznych, a mianowicie inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), które zapobiegają degradacji endogennie wytwarzanych GIP i GLP-1, oraz analogów GLP-1, czyli agonistów receptora dla GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R) [4]. W niniejszej pracy dokonano analizy mechanizmu działania glukagonopodobnego peptydu-1 w stanie zdrowia i w stanie choroby oraz przedstawiono potencjalne możliwości terapeutyczne dla zastosowania analogów GLP-1 w wybranych jednostkach chorobowych.

Fizjologiczne działanie GLP-1

Glukagonopodobny peptyd-1 jest wytwarzany w wyniku potranslacyjnej obróbki proglukagonu przez proproteinową konwertazę subtylizyny-keksyny typu 1 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*, PCSK1). GLP-1 występuje w dwóch równie bioaktywnych formach, a mianowicie rozszerzony o glicynę GLP-1 (GLP-1 7-37) i amidowany GLP-1 (GLP-1 7-36). Po spożyciu składników odżywczych, w ciągu kilku minut

obserwuje się wzrost stężenia GLP-1 w osoczu. Jednak dzięki lokalnej degradacji glukagonopodobnego peptydu-1 przez dipeptydylopeptydazę 4 oraz dalszemu rozkładowi przez ten enzym w wątrobie tylko 10–15% endogennie uwolnionego GLP-1 dociera do krążenia ogólnoustrojowego. Ta szybka degradacja GLP-1 przez DPP-4 jest odpowiedzialna za krótki okres półtrwania egzogennie podawanego GLP-1, który wynosi około 1–2 minuty. GLP-1 działa poprzez swój receptor GLP-1R, który znajduje się w wielu tkankach, między innymi w trzustce, nerkach, sercu, płucach, tkance tłuszczowej i mięśniach gładkich, a także w ośrodkowym układzie nerwowym. Powszechne występowanie GLP-1R w organizmie sugeruje, że glukagonopodobny peptyd-1 pełni również inne zadania niż tylko regulacja przemian glukozy [5].

W komórkach β trzustki aktywacja GLP-1R prowadzi do stymulacji wewnątrzwydzielniczej funkcji tego narządu, a to z kolei do zależnego od glukozy wydzielania insuliny. Oznacza to, że działanie insulino-tropowe GLP-1 jest obecne tylko wtedy, gdy stężenie glukozy w osoczu znajduje się powyżej prawidłowych wartości. Ponadto, GLP-1 jest silnym inhibitorem wydzielania glukagonu (które jest również zależne od glukozy), niewykluczone, że w mechanizmie bezpośredniego wpływu na komórki α trzustki. Jednak bardziej prawdopodobne wydaje się, że ten efekt hamujący wynika z parakrynnego działania zwiększonych poziomów somatostatyny i insuliny z sąsiednich komórek δ i β [5].

GLP-1 wpływa również na motorykę przewodu pokarmowego. Obecność składników odżywczych w świetle jelita cienkiego (szczególnie w jelicie krętym, gdzie znajdują się liczne komórki L) stymuluje uwalnianie GLP-1, co opóźnia opróżnianie, a więc wydłuża proces wchłaniania składników odżywczych z jelita, w efekcie powoduje zmniejszenie poposiłkowego wzrostu stężenia glukozy [6]. To zjawisko nazywane jest „hamulcem jelita krętego”. Istotnym jest, że opóźnienie opróżniania żołądka zależy od pulsacyjnej aktywacji GLP-1R, a efekt ten zanika, gdy receptory są stale aktywowane [7].

GLP-1 sprzyja wystąpieniu uczucia sytości, a co za tym idzie prowadzi do zmniejszenia ilości pobieranego pokarmu, dzięki czemu wpływa na redukcję masy ciała. Za jego pośrednictwem w jądrze łukowatym ulegają pobudzeniu neurony uwalniające w ośrodku sytości proopiomelanokortynę (ang. *proopiomelanocortin*, POMC) i hormon α -melanotropowy (ang. *α -melanotropin stimulating hormone*, α -MSH,) oraz układ CART (ang. *cocaine and amphetamine regulated transcript*, transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą). Powoduje to wystąpienie uczucia sytości i zmniejszenie apetytu [8].

Rycina 1. Fizjologiczny efekt działania GLP-1 i agonistów GLP-1R w różnych tkankach.

*dotyczy agonistów GLP-1R. Opracowanie własne na podstawie literatury [5,9–11].

Figure 1. Physiological effect of GLP-1 and GLP-1R agonists on various tissues.

*addressed to GLP-1R agonists. Own elaboration based on literature [5, 9–11].

Nerki są również bogate w receptory dla GLP-1, chociaż ich szczegółowa lokalizacja nie jest dokładnie poznana. Glukagonopodobny peptyd-1 na poziomie fizjologicznym nasila natriurezę poprzez hamowanie reabsorpcji sodu w wyniku zmniejszonej aktywności wymiennicza sodowo-wodowego w kanalikach proksymalnych. Mechanizm ten wyjaśnia nieduży spadek ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów leczonych analogami GLP-1. Nie wiadomo, czy w działaniu tym bierze udział bezpośrednia aktywacja GLP-1R w nerkach. Niektóre badania wskazują, że może mieć to wpływ na modulację układu renina-angiotensyna-aldosteron, dodatkowo sugeruje się istnienie szlaku neuronowego [9]. GLP-1 oddziałuje również na inne tkanki i spełnia w nich wiele funkcji, co przedstawia **rycina 1**.

Glukagonopodobny peptyd-1 i jego analogi w cukrzycy typu 2

U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 2 zaobserwowano redukcję efektu inkretynowego, co najprawdopodobniej istotnie przyczynia się do występowania poposiłkowej hiperglikemii u tych osób i odgrywa kluczową rolę w patofizjologii choroby [3]. Nie udowodniono do tej pory, czy jest to pierwotna czy wtórna do rozwoju cukrzycy nieprawidłowość. Mimo że komórki β prawdopodobnie wykazują zmniejszoną wrażliwość na działanie inkretyn u tych osób [3], to podaż egzogennej GLP-1 prowadzi do normalizacji u nich glikemii [12, 13]. Z uwagi na fakt, że glukagonopodobny peptyd-1 ma krótki okres półtrwania w osoczu, dąży się do wyprodukowania cząsteczek oddziałujących na ten sam receptor co GLP-1, a zatem mających podobne do niego właściwości, natomiast

o wydłużonym czasie półtrwania – tak zwanych analogów GLP-1. Większość tych substancji wykazuje zmienione sekwencje aminokwasowe w stosunku do natywnego GLP-1, co czyni je niepodatnymi na degradację przez DPP-4 [4]. Nieliczne analogi GLP-1 natomiast zawierają w swojej strukturze eksendynę-4. Jest to naturalnie występujący peptyd, który tylko w 53% wykazuje strukturalną homologię z natywnym glukagonopodobnym peptydem-1 i dzięki temu jest oporny na działanie DPP-4, natomiast aktywuje GLP-1R z taką samą siłą jak GLP-1 [14]. Dzięki tym dwóm strategiom analogi GLP-1 charakteryzują się dłuższym okresem półtrwania niż natywny glukagonopodobny peptyd-1 i mogą być wykorzystywane w praktyce klinicznej.

Efekt przeciwhiperglikemiczny analogów GLP-1 jest osiągany poprzez stymulację wydzielania insuliny, hamowanie uwalniania z komórek α glukagonu i zmniejszenie tempa opróżniania żołądka [15]. Ponadto, leki te poprawiają funkcjonowanie komórek β i insulinowrażliwość [16]. Podczas stosowania analogów GLP-1 dochodzi do poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy, co przejawia się redukcją odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) od 0,3% (3 mmol/mol) do 1,9% (21 mmol/mol), obniżeniem glikemii na czczo oraz spadkiem masy ciała [17]. Niskie ryzyko hipoglikemii i bezpieczeństwo stosowania, skuteczność w redukcji hiperglikemii i masy ciała, a także ich potencjalne dodatkowe korzyści w innych jednostkach chorobowych omówione poniżej sprawiają, że analogi GLP-1 zyskują coraz większe zainteresowanie ze strony naukowców i klinicystów.

Analogi GLP-1 ze względu na swoją farmakokinetykę mogą zostać podzielone na dwie grupy – krótko- i długodziałające. Do analogów

krótkodziałających zaliczamy eksenatyd podawany dwukrotnie w ciągu doby i liksysenatyd stosowany jeden raz dziennie. Ze względu na dość krótki okres półtrwania aktywują one GLP-1R tylko przez kilka godzin po podaniu, a nie w sposób ciągły. Odzwierciedla to fizjologiczne działanie glukagonopodobnego peptydu-1 w organizmie i sprawia, że analogi krótkodziałające zachowują większą zdolność do hamowania opróżniania żołądka i skuteczniej wpływają na obniżenie popoślikowej hiperglikemii niż analogi długodziałające [17]. Natomiast ich redukujący wpływ na stężenie glukozy na czczo i poziom HbA_{1c} jest mniejszy niż analogów o dłuższym okresie półtrwania [17], do których zaliczamy liraglutyd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, albiglutyd (wycofany kilka lat temu z rynku przez producenta), dulaglutyd i semaglutyd.

Każdy analog długodziałający stosowany jest raz w tygodniu w postaci iniekcji podskórnych, oprócz liraglutytu podawanego jeden raz dziennie oraz semaglutytu, który w 2020 r. został

zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) do użytku w Unii Europejskiej także w postaci doustnej jeden raz na dobę [18]. Aktywują one GLP-1R w sposób ciągły, co tłumaczy ich silniejszy wpływ na całodobowy profil glikemii, ale prowadzi też do wystąpienia zjawiska tachyfilaksji. W związku z tym nie wykazują one znaczącego wpływu na szybkość pasażu w przewodzie pokarmowym [17]. Natomiast nie stwierdzono przewagi którejś z grup analogów GLP-1 w obniżaniu masy ciała, co sugeruje, że efekt ten jest niezależny od okresu półtrwania substancji i jej wpływu na opóźnienie opróżniania żołądka [4]. W tabeli 1 przedstawiono informacje dotyczące poszczególnych analogów GLP-1.

Na szczególną uwagę zasługuje semaglutyd, który jest pierwszym doustnym analogiem GLP-1 zatwierdzonym do użytku. Tę postać leku uzyskano dzięki dołączeniu nośnika w postaci N-(8-[2-hydroksybenzoilo]amino) kaprylanu sodu (ang. *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino)*

Tabela 1. Porównawcza charakterystyka poszczególnych analogów GLP-1. Opracowanie własne na podstawie literatury [4, 14, 17, 19, 20] oraz dokumentów charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) dostępnych na stronie internetowej EMA.

Table 1. Comparative characteristics of particular GLP-1 analogues. Own elaboration based on literature [4, 14, 17, 19, 20] and documents of summary of product characteristics (SmPC) available on EMA website.

Nazwa międzynarodowa analogu GLP-1	Nazwy handlowe preparatów dostępnych w Polsce (nazwy producentów)	Struktura cząsteczki	Podobieństwo sekwencji aminokwasów analogu do natywnego GLP-1	Okres półtrwania	Czas niezbędny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu	Droga eliminacji	Dawkowanie	Droga podania i sposób dawkowania
EKSESTATYD	Byetta [®] (AstraZeneca)	eksendyna-4	53%	2,4 h	2,1 h	głównie nerki	5–10 µg	wstrzyknięcie podskórne dwa razy na dobę
LIKSYSESTATYD	Lyxumia [®] (Sanofi-Aventis)	eksendyna-4; modyfikacja sekwencji aminokwasów	około 50%	2,7–4,3 h (3 h)	1,25–2,25 h	głównie nerki	10–20 µg	wstrzyknięcie podskórne raz na dobę
LIRAGLUTYD	Saxenda [®] (Novo Nordisk) Victoza [®] (Novo Nordisk)	GLP-1; dołączenie kwasu tłuszczowego umożliwia wiązanie się liraglutytu do albuminy i formowanie heptamerów	97%	11–15 h (13 h)	około 8–12 h	peptydazy, nerki (6%), kał (5%)	0,6–1,8 mg	wstrzyknięcie podskórne raz na dobę
EKSESTATYD O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU	Bydureon [®] (AstraZeneca)	eksendyna-4; substancja w postaci wstrzykiwanych mikrosfer	53%	nieopublikowany	2,1–5,1 h w czasie pierwszych 48 h	głównie nerki	2 mg	wstrzyknięcie podskórne raz na tydzień
ALBIGLUTYD	Eperzan [®] (GSK) – wycofany przez producenta	GLP-1; dimer kowalencyjnie wiążący się do albuminy	95%	6–8 dni (5 dni)	72–96 h	peptydazy, nerki	30–50 mg	wstrzyknięcie podskórne raz na tydzień
DULAGLUTYD	Trulicity [®] (Eli Lilly)	GLP-1; kowalencyjne wiązanie się dulaglutytu do fragment Fc immunoglobuliny IgG	90%	około 5 dni	24–72 h (48 h)	peptydazy, nerki	0,75–1,5 mg	wstrzyknięcie podskórne raz na tydzień
SEMAGLUTYD	Ozempic [®] (Novo Nordisk)	GLP-1; odwracalne wiązanie się substancji do albuminy dzięki dołączeniu kwasu tłuszczowego	94%	165 h (tydzień)	1–3 dni	peptydazy, nerki i kał	0,25–1,0 mg	wstrzyknięcie podskórne raz na tydzień
	Rybelsus [®] (Novo Nordisk) – niedostępny w Polsce	GLP-1; semaglutyd niekowalencyjnie przyłączony do nośnika, SNAC	94%	tydzień	1 h	peptydazy, nerki i kał	3–14 mg	tabletki doustne raz na dobę

caprylate, SNAC), który zapewnia wystarczającą trwałość semaglutynu niezbędną do prawidłowej absorpcji w żołądku i późniejszego przeniknięcia do krążenia. Ponadto SNAC ułatwia wchłonięcie analogu GLP-1 w nabłonku żołądkowym poprzez lokalny wzrost pH, indukcję tworzenia monomerów i inhibicję pepsyny, chroniąc go w ten sposób przed proteolityczną degradacją [19]. Semaglutyd w postaci doustnej wykazuje mniejszą biodostępność i większą zmienność absorpcji między poszczególnymi osobami niż substancja w postaci podskórnej, co sprawia, że postać doustna wymaga stosowania wyższych dawek [20]. Należy go przyjmować na czczo, co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, spożywając maksymalnie 120 ml wody, aby osiągnąć maksymalną absorpcję leku. Udowodniono, że postać doustna leku wywiera podobne efekty, jak w przypadku postaci podskórnej i jest skuteczna zarówno w zmniejszeniu odsetka HbA_{1c}, jak i redukcji masy ciała w porównaniu do placebo [19, 20]. Wykazano także, że doustny semaglutyd w porównaniu z liraglutylem przyczyniał się do większej utraty masy ciała, przy podobnej zdolności do obniżania wartości hemoglobiny glikowanej [20]. Ponadto, wykazuje on silniejszą redukcję odsetka HbA_{1c} i masy ciała niż empagliflozyna czy sitagliptyna [20]. Opracowanie doustnej formy analogów GLP-1 charakteryzujących się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w stosunku do postaci podskórnej przyniesie szczególne korzyści dla pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości hemoglobiny glikowanej przy przyjmowaniu konwencjonalnych dojelitowych leków przeciwcukrzycowych i równocześnie nie wyrażają zgody na stosowanie substancji w formie wstrzyknięć podskórnych.

Analogi GLP-1 – druga obok metforminy grupa leków w leczeniu stanów przedcukrzycowych?

W jednej z czterech części badania SCALE obserwowano wpływ przyjmowania przez osoby z nadwagą lub otyłością i ze współistniejącym stanem przedcukrzycowym liraglutynu w dawce 3 mg dziennie przez 3 lata, w połączeniu z modyfikacją stylu życia (rozumianą jako redukcja kaloryczności posiłków i zwiększenie aktywności fizycznej) w porównaniu z placebo i samą modyfikacją stylu życia. Wykazano, że przy regularnym stosowaniu tego analogu 3% osób rozwinęło cukrzycę typu 2, a w grupie przyjmującej placebo 11%. Ponadto, w grupie otrzymującej liraglutyd średni czas do momentu wykrycia cukrzycy wynosił 99 tygodni, a w grupie placebo – 87 tygodni, co przekłada się na 2,7 razy dłuższy czas progresji od

stanu przedcukrzycowego do cukrzycy przy stosowaniu analogu GLP-1. Dodatkowo u 66% osób doszło do powrotu do normoglikemii przy stosowaniu liraglutynu w porównaniu z 36% osobami przyjmującymi placebo. Natomiast po późniejszym dwunastotygodniowym okresie zaprzestania stosowania liraglutynu odsetek osób, u których nastąpiła normalizacja gospodarki węglowodanowej, zmniejszył się z 66% do 50%, a u osób przyjmujących placebo utrzymywał się na tym samym poziomie [21]. Świadczy to o skuteczności liraglutynu w poprawie tolerancji glukozy w czasie jego stosowania. Natomiast fakt, że po zakończeniu badania odsetek osób z normoglikemią uległ obniżeniu, sugeruje brak trwałego wpływu liraglutynu na mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw stanów przedcukrzycowych i konieczność jego ciągłego stosowania w celu utrzymania korzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową. Prawdopodobnym wyjaśnieniem korzystnych efektów analogów GLP-1 wywieranych w stanach przedcukrzycowych jest redukcja masy ciała u pacjentów i tym samym poprawa tolerancji glukozy oraz bezpośrednie zależne od stężenia glukozy insulinotropowe działanie liraglutynu [21].

Analogi GLP-1 w otyłości

Analogi GLP-1 powodują wystąpienie uczucia sytości, zmniejszają apetyt oraz wydłużają opróżnianie żołądka, co sprzyja utracie masy ciała podczas ich stosowania. Na ten moment jedynym zaakceptowanym przez EMA do leczenia otyłości analogiem GLP-1 jest liraglutyd [22]. W kolejnej części wspomnianego wcześniej badania SCALE, obejmującej ponad 5000 pacjentów z nadwagą lub otyłością, wykazano, że dołączenie do modyfikacji stylu życia rozumianej jako redukcja kaloryczności posiłków i zwiększenie aktywności fizycznej liraglutynu w dawce 3 mg skutkowało dodatkową redukcją masy ciała o 4,0–5,4% po 56 tygodniach stosowania w porównaniu z placebo i samą modyfikacją stylu życia [23]. Podczas trzyletniego okresu obserwacji pacjenci, którzy wykazywali wczesną odpowiedź na terapię liraglutylem, rozumianą jako utrata > 5% masy ciała w ciągu 16 tygodni, mieli większą sumaryczną utratę masy ciała, częściej powracali do prawidłowych wartości glikemii i wykazywali mniejsze ryzyko progresji do cukrzycy typu 2, co pokazuje, że identyfikowanie pacjentów z tej grupy może pozwolić na wczesne przewidywanie lepszej odpowiedzi na leczenie [24]. Obecnie kolejne preparaty spośród analogów GLP-1 są badane pod kątem możliwości wykorzystania w leczeniu otyłości.

Analogi GLP-1 w chorobach układu sercowo-naczyniowego i niewydolności nerek

W badaniach nad bezpieczeństwem stosowania analogów GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami układu sercowo-naczyniowego stwierdzono, że niektóre z tych leków są nie tylko bezpieczne w użyciu, lecz także wykazują korzystne działanie protekcyjne u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zmniejszają także ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów obciążonych chorobami tego układu.

W badaniu LEADER 9340 pacjentów otrzymywało raz dziennie losowo 1,8 mg liraglutidu (lub maksymalną tolerowaną dawkę) albo placebo. Średnio po 46 miesiącach stosowania leku zaobserwowano istotną redukcję zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [25]. Natomiast w badaniu SUSTAIN-6 3297 pacjentów losowo otrzymywało 0,5 mg lub 1 mg semaglutidu na tydzień albo placebo średnio przez 25 miesięcy. Tutaj korzystny efekt sercowo-naczyniowy polegał głównie na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia udaru niezakończonego zgonem pacjenta [26]. Oba leki wykazały redukcję wystąpienia pierwotnie ustalonego w badaniach punktu końcowego rozumianego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub udaru w porównaniu z placebo [25, 26]. Dane z badań LEADER i SUSTAIN-6 pokazują także, że leki te mogą mieć zastosowanie w zapobieganiu rozwojowi i progresji nefropatii cukrzycowej, ponieważ zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, takich jak nefropatia oraz pojawienia się lub nasilenia przetrwałej albuminurii [25, 26]. W badaniu REWIND podczas obserwacji 9901 pacjentów trwającej średnio 5,4 lata stwierdzono, że w grupie otrzymującej 1,5 mg dulaglutidu pierwotnie ustalony punkt końcowy, czyli pierwszorazowe wystąpienie zawału serca lub udaru niezakończonego zgonem lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ujawnił się u 12% badanych, natomiast w grupie otrzymującej placebo u 13,4%. Ponadto, pacjenci otrzymujący dulaglutyd wykazywali zmniejszenie odsetka HbA_{1c}, masy ciała, BMI, ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu całkowitego i LDL [27]. Natomiast w badaniu PIONEER 6, w którym 3183 pacjentów otrzymywało losowo semaglutyd w maksymalnej dawce 14 mg w postaci doustnej lub placebo, zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 3,8% pacjentów z grupy leku i 4,8% z grupy placebo. Nastąpiła również redukcja ogólnej liczby zgonów w grupie przyjmującej lek [28].

Analogi GLP-1 wpływają na redukcję znanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadmierna masa ciała, wysokie ciśnienie tętnicze i nieprawidłowy profil lipidowy, a także poprawiają funkcję serca, zmniejszając jego niedokrwienie i markery stanu zapalnego, co skutkuje zapobieganiem lub opóźnianiem wystąpienia zmian miażdżycowych i niewydolności nerek [29]. Potencjalne mechanizmy, za pomocą których analogi GLP-1 wykazują działanie kardio- i nefroprotektoryjne, nie są jeszcze dokładnie poznane. Jednym z potencjalnych sposobów działania tych substancji jest indukcja natriurezy przez hamowanie izoformy 3 wymiennika sodowo-wodorowego w kanalikach proksymalnych nerek, co może prowadzić do redukcji albuminurii dzięki poprawie cewkowo-kłębuszkowego sprzężenia zwrotnego oraz do obniżenia hiperfiltracji kłębuszkowej i ciśnienia tętniczego krwi [30]. Innymi postulowanymi wytłumaczeniami są redukcja ilości nasierdziowej tkanki tłuszczowej [31], zapobieganie indukowanej stresem oksydacyjnym apoptozie ludzkich komórek progenitorowych serca [32] czy zmniejszanie dysfunkcji śródbłonna, co może być związane ze zmniejszeniem stanu zapalnego i remodelingu naczyniowego [33]. Te doniesienia znalazły odzwierciedlenie w najnowszych rekomendacjach leczenia cukrzycy towarzystw diabetologicznych na całym świecie, a nadal są prowadzone intensywne badania nad zastosowaniem analogów GLP-1 u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, również bez współistniejącej cukrzycy.

Choroby wątroby – następny cel terapeutyczny analogów GLP-1?

W badaniach wykazano, że niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) i niealkoholowemu stłuszczeniowemu zapaleniu wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) towarzyszy nieprawidłowa sekrecja GLP-1, co sugeruje potencjalne możliwości zastosowania analogów GLP-1 w leczeniu tych chorób [34]. W metaanalizie obejmującej 136 pacjentów z NAFLD i cukrzycą typu 2 leczonych analogiem GLP-1 lub inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 stwierdzono, że postępowanie zwiększające poziom inkretyn prowadzi do redukcji biochemicznych wskaźników NAFLD i znaczącej redukcji markerów stanu zapalnego, stłuszczenia czy włóknienia w materiale pobranym podczas biopsji wątroby [35]. W badaniu LEAN obejmującym 52 pacjentów z NASH podawanie codziennie 1,8 mg liraglutidu skutkowało potwierdzonym biopsją ustąpieniem zmian

związany z NASH u 39% badanych w porównaniu z 9% w grupie placebo [36]. Zastosowanie analogów GLP-1 w leczeniu chorób wątroby wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

Analogi GLP-1 a choroby neurodegeneracyjne

W badaniach wykazano, że niskie stężenie GLP-1 prawdopodobnie wykazuje związek z rozwojem zaburzeń poznawczych [37]. Inkretyny mogą pozytywnie modulować procesy poznawcze między innymi za pomocą redukcji stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego, apoptozy komórek nerwowych, agregacji białek Aβ lub tau, neurotoksyczności czy poprawy neurogenety i plastyczności synaptycznej [38]. Udowodniono, że eksenatyd stosowany raz w tygodniu w dawce 2 mg przez 48 tygodni hamuje progresję choroby Parkinsona [39]. Natomiast w najnowszym badaniu z liraglutidem przyjmowanym w dawce 1,8 mg wykazano, że poprawia on pamięć i zdolności poznawcze, spowalniając ich utratę, u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami tolerancji glukozy [40]. Te doniesienia sugerują potencjalną możliwość zastosowania analogów GLP-1 w terapii chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona, jednak potrzebne są dalsze badania potwierdzające ich działanie neuroprotektoryjne.

Podsumowanie

Coraz więcej doniesień świadczących o wszechstronnym i wielokierunkowym działaniu analogów GLP-1 zwraca szczególną uwagę na tę grupę leków przeciwhiperglykemicznych. Korzystny wpływ tych substancji wywierany na układ sercowo-naczyniowy, wątrobę, nerki czy układ nerwowy, a także wspomaganie procesu redukcji masy ciała są niezwykle istotną zaletą analogów GLP-1, zwłaszcza u osób chorujących na cukrzycę typu 2, u których często współistnieją inne choroby cywilizacyjne. Pacjenci z cukrzycą wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, a także mogą w przebiegu swojej choroby rozwinąć między innymi nefropatię cukrzycową. Z tego powodu analogi GLP-1 wydają się być ważnym elementem leczenia cukrzycy typu 2, nie tylko ze względu na zdolność do obniżania wartości glikemii przy jednoczesnym małym ryzyku hipoglikemii, ale także ze względu na swoje protekcyjne właściwości względem nerek oraz obniżanie ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast coraz liczniejsze badania wskazują na korzystne działanie analogów GLP-1 u osób bez współistniejącej cukrzycy, co w przyszłości może się

przyczynić do rozszerzenia wskazań do stosowania leków oddziałujących na oś inkretynową na inne jednostki chorobowe, jak stany przedcukrzycowe, otyłość, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby czy choroby neurodegeneracyjne. Niezbędne są dalsze badania, niemniej jednak dotychczasowe obserwacje są bardzo obiecujące.

Piśmiennictwo

1. Badowska-Kozakiewicz A. Patofizjologia Człowieka. 1st ed. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2013: 300.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63(2): 492–498. doi: 10.1210/jcem-63-2-492.
3. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29(1): 46–52. doi: 10.1007/BF02427280.
4. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(7): 390–403. doi: 10.1038/s41574-018-0016-2.
5. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev.* 2015; 95(2): 513–548. doi:10.1152/physrev.00013.2014.
6. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol.* 1997; 273(5): E981–988. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.5.E981.
7. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes.* 2011; 60(5): 1561–1565. doi: 10.2337/db10-0474.
8. Konturek S. Konturek Fizjologia Człowieka. 3rd ed. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2019: 329.
9. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, Joles JA, van Raalte DH. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(10): 605–628. doi: 10.1038/nrneph.2017.123.
10. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, Vilsbøll T. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(4): 209–222. doi: 10.1038/nrcardio.2011.211.
11. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016; 24(1): 15–30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009.
12. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993; 36(8): 741–744. doi: 10.1007/BF00401145.
13. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia.* 1997; 40(2): 205–211. doi: 10.1007/s001250050664.
14. Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev.* 2013; 9(2): 161–193. doi: 10.2174/1573399811309020007.
15. Yarbeygi H, Sathyapalan T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. *Life Sci.* 2019; 234: 116776. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116776.
16. Mari A, Del Prato S, Ludvik B, Milicevic Z, de la Peña A, Shurzinske L, Karanikas CA, Pechtner V. Differential effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide and metformin on pancreatic α -cell and insulin sensitivity during a standardized test meal in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(8): 834–839. doi: 10.1111/dom.12671.
17. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(4): 317–332. doi: 10.1111/dom.12596.
18. European Medicines Agency. Rybelsus (semaglutide). An overview of Rybelsus and why it is authorised in the EU. 2020. Dostępny w Internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rybelsus-epar-medicine-overview_en.pdf. Dostęp: 3.02.2021.

19. Gardner H, Hamdy O. Oral GLP1 Analog: Where Does the Tide Go? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020; 13: 1179551420984130. doi: 10.1177/1179551420984130.
20. Anderson SL, Beutel TR, Trujillo JM. Oral semaglutide in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020; 34(4): 107520. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107520.
21. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017 Apr 8; 389(10077): 1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
22. European Medicines Agency. Saxenda liraglutide. EPAR summary for the public. 2015. Dostępny w Internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/saxenda-epar-summary-public_en.pdf. Dostęp: 3.02.2021.
23. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314(7): 687-699. doi: 10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: *JAMA*. 2016; 315(1): 90. doi: 10.1001/jama.2015.17311.
24. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, C W Lau D, Claudius B, Skjøth TV, Bjørn Jensen C, P H Wilding J. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24(11): 2278-2288. doi: 10.1002/oby.21629.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
27. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atiso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanis F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschew T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
28. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
29. Bruen R, Curley S, Kajani S, Crean D, O'Reilly ME, Lucitt MB, Godson CG, McGillicuddy FC, Belton O. Liraglutide dictates macrophage phenotype in apolipoprotein E null mice during early atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 143. doi: 10.1186/s12933-017-0626-3.
30. Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, Malnic G, McDonough AA, Girardi AC. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 310(2): F123-127. doi: 10.1152/ajprenal.00394.2015.
31. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(2): 311-316. doi: 10.1002/oby.21718.
32. Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, Orlando MR, Peschechera A, Bortone A, Paparella D, Natalicchio A, Perrini S, Giorgino F. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology*. 2012; 153(12): 5770-5781. doi: 10.1210/en.2012-1461.
33. Bjørnholm KD, Skovsted GF, Mitgaard-Thomsen A, Rakipovski G, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J, Povlsen GK. Liraglutide treatment improves endothelial function in the Ldlr-/- mouse model of atherosclerosis and affects genes involved in vascular remodelling and inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021; 128(1): 103-114. doi: 10.1111/bcpt.13486.
34. Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, Jeker L, Steinert RE, Heim MH, Beglinger C. Glucose-induced glucagon-like Peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014; 9(1): e87488. doi: 10.1371/journal.pone.0087488.
35. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(1): 23-31. doi: 10.1111/jgh.13026.
36. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
37. Wu P, Zhao Y, Zhuang X, Sun A, Zhang Y, Ni Y. Low glucagon-like peptide-1 (GLP-1) concentration in serum is indicative of mild cognitive impairment in type 2 diabetes patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 174: 203-206. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.012.
38. Yariibeygi H, Rashidy-Pour A, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. GLP-1 mimetics and cognition. *Life Sci*. 2021; 264: 118645. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118645.
39. Athauda D, MacLagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampieri L, Dickson J, Li Y, Aviles-Olmos I, Warner TT, Limousin P, Lees AJ, Greig NH, Tebbs S, Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10103): 1664-1675. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4.
40. Vadini F, Simeone PG, Boccatonda A, Guagnano MT, Liani R, Tripaldi R, Di Castelnuovo A, Cipollone F, Consoli A, Santilli F. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. *Int J Obesity (Lond)*. 2020; 44(6): 1254-1263. doi: 10.1038/s41366-020-0535-5.