

Zastosowanie agonistów receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2 u pacjentów kardiologicznych

The use of GLP-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes mellitus in patients with cardiovascular diseases

TEKST: lek. Agnieszka Tuszyńska-Chyży

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

dr hab. n. med. Magdalena Walicka

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN

STRESZCZENIE

Wiodącą przyczyną zgonów wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 są choroby układu sercowo-naczyniowego. W ostatnich latach podkreśla się, że strategia leczenia cukrzycy typu 2 powinna być oparta o leki o udowodnionym działaniu kardio- i nefroprotekcyjnym, co pozwoli zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawić rokowanie pacjenta. Przykładem takich właśnie leków są agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Spośród dostępnych w Polsce preparatów z tej grupy liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd mają udowodnioną przewagę nad *placebo* w kontekście redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (dulaglutyd jest skuteczny również w prewencji pierwotnej). Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na rok 2023 agoniści receptora GLP-1 obok inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i metforminy są lekami pierwszego wyboru w rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2, szczególnie w przypadku pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z rozpoznaną już miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in this group of patients. In recent years it has been emphasized that treatment of type 2 diabetes should be based on drugs with the established cardiovascular and renal beneficial effect, thereby reducing cardiovascular risk and improving prognosis of patients. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists belong to this group of medications. Among those available on the market liraglutide, semaglutide, dulaglutide have been proven to be superior to placebo in reducing the risk of cardiovascular events (dulaglutide is also effective in primary prevention). According to the recommendations of the Polish Diabetes Society for 2023, GLP-1 receptor agonists, along with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and metformin, are the drugs of first choice when starting treatment for type 2 diabetes, especially in patients at very high cardiovascular risk, with already diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease, chronic heart failure, chronic kidney disease.

SŁOWA KLUCZOWE:

- cukrzyca typu 2
- ryzyko sercowo-naczyniowe
- agoniści receptora GLP-1

KEYWORDS:

- type 2 diabetes
- cardiovascular risk
- GLP-1 receptor agonists

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się przewlekłą hiperglikemią, której konsekwencją jest uszkodzenie narządów, zwłaszcza serca, naczyń krwionośnych, oczu, nerek i nerwów [1]. Jest to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych współczesnych czasów. Według International Diabetes Federation w 2021 r. liczba dorosłych chorych na cukrzycę na świecie wynosiła 537 mln; prognozowany jest 46-procentowy wzrost zachorowań do 2045 r. [2]. Aż 90% przypadków cukrzycy stanowi cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), w której etiologii dominuje względny niedobór insuliny z towarzyszącą insulinoopornością. Wśród czynników ryzyka cukrzycy typu 2 można wyróżnić te niemodyfikowalne, jak wiek i uwarunkowania genetyczne, oraz te podlegające kontroli, jak styl życia (brak aktywności fizycznej, nieprawidłowe odżywianie prowadzące do nadwagi i otyłości).

Cukrzyca i jej powikłania wiążą się z niepełnosprawnością [3] oraz wyższymi wskaźnikami przedwczesnych zgonów [4, 5]. Wiodącą przyczyną zgonów wśród pacjentów z cukrzycą są choroby układu sercowo-naczyniowego [6]. Główne choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) związane z T2DM obejmują chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca, udar mózgu i chorobę tętnic obwodowych. Te powikłania mogą prowadzić do śmierci co najmniej 50% pacjentów z T2DM [7]. Szacuje się, że nawet u 25% bezobjawowych pacjentów z T2DM stwierdzane są zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych [8], a zmiany w tętnicach obwodowych występują nawet 2–4-krotnie częściej niż u pacjentów bez cukrzycy. Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca jest dwukrotnie wyższe u pacjentów z T2DM, podobnie jak ryzyko wystąpienia udaru mózgu [9]. Powyższe dane obrazują, jak ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jest cukrzyca i jak duże znaczenie w rokowaniu u chorego z cukrzycą ma współwystępowanie choroby sercowo-naczyniowej. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą przedstawiono w tab. 1.

Warto zauważyć, że większość pacjentów z cukrzycą typu 2 kwalifikuje się do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a jak wiadomo, skoncentrowanie się na działaniach mających na celu zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym w po-

pułacjach wysokiego ryzyka może zmniejszyć śmiertelność. Konieczne jest wczesne wykrycie czynników ryzyka CVD oraz wczesne rozpoznanie T2DM u osób bez CVD. Profilaktyka wtórna obejmuje leczenie czynników ryzyka u chorych na cukrzycę z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Trzeba podkreślić, że intensywne obniżanie glikemii nie zmniejsza śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [10]. Obecna taktyka postępowania z chorym na cukrzycę nie koncentruje się jedynie na prawidłowym wyrównaniu glikemii. Mówiąc o wyrównaniu metabolicznym, mamy na myśli nie tylko prawidłową kontrolę glikemii, ale także gospodarki lipidowej, ciśnienia tętniczego i masy ciała [1]. Trzeba dodatkowo pamiętać o zaprzestaniu palenia, zdrowym odżywianiu i zwiększeniu aktywności fizycznej. Bardzo ważna jest też właściwa farmakoterapia, która powinna być oparta na lekach o udowodnionym działaniu kardio- i nefroprotekcijnym, których stosowanie

U pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w pierwszej kolejności powinien być wdrożony agonista receptora GLP-1.

poprawia rokowanie pacjenta [11]. W ciągu ostatnich lat wiele dużych badań sercowo-naczyniowych (CVOT, *cardiovascular outcomes trial*) z zastosowaniem nowych leków hipoglikemizujących, takich jak agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA, *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists*) i inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i, *Sodium-glucose Co-transporter-2 inhibitors*), wykazało znaczące zmniejszenie liczby poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) i dodatkowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak hospitalizacje z powodu niewydolności serca [12]. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 mogą opóźnić wystąpienie MACE średnio o 0,6 miesiąca po 48 miesiącach leczenia (większe korzyści są obserwowane u pacjentów z już istniejącymi chorobami układu krążenia) [13]. Powyższe dowody z CVOT zmieniły podejście do leczenia cukrzycy zarówno w wytycznych diabetologicznych, jak i kardiologicznych.

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą według PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [1]

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Kryteria
Ekstremalne	Stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²])
Bardzo wysokie	T2DM z uszkodzeniem narządowym jednym lub dwoma lub więcej dużymi czynnikami ryzyka ² , cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca > 20 lat
Wysokie	Cukrzyca bez uszkodzenia narządowego
Umiarkowane	T1DM u chorych < 35. r.ż. z czasem trwania < 10 lat bez powikłań i bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz T2DM u chorych < 50. r.ż. z czasem trwania < 10 lat bez powikłań i bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

¹ Uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca.

² Duże czynniki ryzyka to wiek \geq 65. r.ż., nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość.

Efekty działania agonistów receptora GLP-1

Agoniści receptora GLP-1 to leki, które naśladują działanie hormonu inkretynowego – glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). W chwili obecnej dysponujemy preparatami podawanymi w iniekcjach podskórnych raz na dobę (liraglutyd, lixisenatyd) oraz raz na tydzień (semaglutyd, dulaglutyd, eksenatyd w postaci o przedłużonym uwalnianiu), jak również preparatem doustnym (semaglutyd – Rybelsus®). Najważniejsze informacje dotyczące dawkowania wymienionych leków zawarto w tab. 2.

Hormony inkretynowe – glukagonopodobny peptyd 1 i glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP) – są wytwarzane i wydzielane w jelicie cienkim w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Receptory dla GLP-1 są zlokalizowane w wielu narządach, m.in. trzustce, mózgu, żołądka, z czego wynika jego wielokierunkowe działanie [14], a jak pokazują badania, u pacjentów z cukrzycą typu 2, istnieje niedobór GLP-1 [15]. Hormon ten zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, hamuje sekrecję glukagonu przez komórki α , przy czym należy podkreślić, że jest to działanie ściśle zależne od stężenia glukozy (zwiększenie wydzielania insuliny, kiedy stężenie glukozy w surowicy wzrośnie, brak pobudzenia wydzielania insuliny i hamowania wydzielania glukagonu, kiedy stężenie glukozy normalizuje się lub jest zbyt

niskie). GLP-1 promuje także proliferację komórek β , hamując jednocześnie ich apoptozę. Dodatkowo spowalnia opróżnianie żołądka, wpływa na ośrodki głodu i sytości w podwzgórzu, zmniejszając łaknienie, co ogranicza podaż kalorii i sprzyja redukcji masy ciała [16]. Korzystnie wpływa również na profil lipidowy, obniżając stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów [17]. Glukagonopodobny peptyd 1 redukuje aktywność procesów zapalnych przez spadek stężenia ultraczułego białka C-reaktywnego (hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*), działa wazodylatacyjnie, natriuretycznie, tym samym obniżając ciśnienie tętnicze [18]. Tak zatem aktywacja receptora GLP-1 może pośrednio zmniejszyć chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie glikemii (bez ryzyka hipoglikemii), ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie stanu zapalnego, lipemii poposiłkowej i masy ciała [19]. Należy jednak zauważyć, że GLP-1 może wywierać też działanie bezpośrednie na układ sercowo-naczyniowy, gdyż receptor dla GLP-1 ulega ekspresji w monocytach/makrofagach, komórkach mięśni gładkich, komórkach śródbłonka i kardiomiocytach. Badania wykazały, że GLP-1 przeciwdziała dysfunkcji śródbłonka, ma działanie przeciwzapalne na makrofagi i działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich, dzięki czemu może przeciwdziałać miażdżycy [20].

Wpływ poszczególnych agonistów receptora GLP-1 na zdarzenia sercowo-naczyniowe – wyniki badań oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Od kilkunastu lat dla każdego nowego leku wprowadzanego do terapii cukrzycy obowiązuje ewaluacja bezpieczeństwa kardiologicznego (Amerykańska Agencja Żywności i Leków wydała takie zalecenie w 2008 r., a Europejska Agencja Leków w 2012 r.). W tym celu zostały zaprojektowane wspomniane już wcześniej badania kliniczne CVOT o przebiegu zależnym od zdarzeń (*event-driven trials*) mające na celu ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM w trakcie wieloletniego leczenia przeciwhiperlipidemicznego [27]. Te badania są prowadzone na bardzo dużych populacjach pacjentów w wieloletnich okresach obserwacyjnych. Dla wszystkich dostępnych w leczeniu agonistów receptora GLP-1 przeprowadzono tego typu badania. Trzeba zaznaczyć, że ich wyniki różnią się dla poszczególnych agonistów. Korzystny efekt sercowo-naczyniowy (w postaci redukcji ryzyka poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych) i nerkowy wykazano dla liraglutylu, podskórnego semaglutylu i dulaglutylu [28–30]. W przypadku liraglutylu i doustnego semaglutylu stwierdzono również zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [28, 31], z kolei dla podskórnego semaglutylu i dulaglutylu – zmniejszenie

ryzyka udaru mózgu niezakończonym zgonem [29, 30]. Odnosnie do dulaglutylu trzeba podkreślić, że był on skuteczny zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej [30]. Badania oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe poszczególnych agonistów GLP-1 podsumowano w tab. 3.

Agoniści receptora GLP-1 – dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania

Dostępne dane wskazują, że preparaty agonistów receptora GLP-1 są na ogół dobrze tolerowane. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego pod postacią nudności, wymiotów, biegunki, które jednak rzadko doprowadzają do rezygnacji z terapii i samoistnie ustępują po kilku

Korzystny efekt sercowo-naczyniowy (w postaci redukcji ryzyka poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych) i nerkowy wykazano dla liraglutylu, podskórnego semaglutylu i dulaglutylu. W przypadku liraglutylu i doustnego semaglutylu stwierdzono również zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, z kolei dla podskórnego semaglutylu i dulaglutylu – zmniejszenie ryzyka udaru mózgu niezakończonym zgonem.

Tab. 2. Dawkowanie preparatów agonistów receptora GLP-1 [21–26]

Preparat	Eksenatyd Bydureon®	Liksisenatyd Lyxumia®	Liraglutyd Victoza®	Dulaglutyd Trulicity®	Semaglutyd Ozempic®	Semaglutyd Rybelsus®
Droga podania	podskórnie	podskórnie	podskórnie	podskórnie	podskórnie	doustnie
Dawkowanie	1 × tygodniowo	1 × tygodniowo	1 × dziennie	1 × tygodniowo	1 × tygodniowo	1 × dziennie
Zakres dawek	2 mg	10–20 µg	0,6–1,8 mg	0,75–4,5 mg	0,25–2 mg	3–14 mg

Tab. 3. Badania oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe poszczególnych agonistów GLP-1

GLP-1 RA	Badanie	Grupa badana	Wyniki				Pozycja piśmiennictwa
			MACE	Zgon z przyczyn CV	Zgon z wszystkich przyczyn	HHF	
Lixisenatyd	ELIXA	6068 pacjentów z T2DM, po niedawno przebyłym OZW	Brak znamienności HR 1,02 (0,89–1,17)	Brak znamienności HR 0,98 (0,78–1,22)	Brak znamienności HR 0,94 (0,78–1,13)	Brak znamienności HR 0,96 (0,75–1,23)	[32]
Liraglutyd	LEADER	9340 pacjentów z T2DM i czynnikami ryzyka CV lub CVD	13-procentowa redukcja ryzyka HR 0,87 (0,78–0,97)	22-procentowa redukcja ryzyka HR 0,78 (0,66–0,93)	15-procentowa redukcja ryzyka HR 0,85; (0,74–0,97)	Brak znamienności HR 0,87 (0,73–1,05)	[28]
Semaglutyd	SUSTAIN 6	3297 pacjentów z T2DM i czynnikami ryzyka CV lub CVD	26-procentowa redukcja ryzyka HR 0,74 (0,58–0,95)	Brak znamienności HR 0,98 (0,65–1,48)	Brak znamienności HR 1,05 (0,74–1,50)	Brak znamienności HR 1,11 (0,77–1,61)	[29]
Eksenatyd	EXSCEL	14752 pacjentów z T2DM i czynnikami ryzyka CV lub CVD	Brak znamienności HR 0,91 (0,83–1,00)	Brak znamienności HR 0,88 (0,76–1,02)	14-procentowa redukcja ryzyka HR 0,86; (0,77–0,97)	Brak znamienności HR 0,94 (0,78–1,13)	[33]
Dulaglutyd	REWIND	9901 pacjentów z T2DM i czynnikami ryzyka CV lub CVD	12-procentowa redukcja ryzyka HR 0,88 (0,79–0,99)	Brak znamienności HR 0,91 (0,78–1,06)	Brak znamienności HR 0,90 (0,80–1,01)	Brak znamienności HR 0,93 (0,77–1,12)	[30]
Semaglutyd doustny	PIONEER 6	3183 pacjentów z T2DM, większość miała choroby układu krążenia lub przewlekłą chorobę nerek	Brak znamienności HR 0,79 (0,57–1,11)	51-procentowa redukcja ryzyka HR 0,49 (0,27–0,92)	49-procentowa redukcja ryzyka HR 0,51 (0,31–0,84)	Brak znamienności HR 0,86 (0,48–1,44)	[31]

MACE – poważne, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, CV – sercowo-naczyniowe, HHF – hospitalizacje z powodu niewydolności serca, T2D – cukrzyca typu 2, OZW – ostry zespól wieńcowy, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, HR – hazard względny

dniach lub tygodniach. Nudności zależą zwykle od dawki leku i są bardziej nasilone na początku leczenia. Dlatego należy pamiętać, aby leczenie rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać w ciągu tygodni.

Do potencjalnych poważnych działań niepożądanych agonistów receptora GLP-1 należy zaliczyć ostre zapalenie trzustki, jednakże związek agonistów receptora GLP-1 z tym powikłaniem nie jest do końca jasny, gdyż badania kliniczne nie potwierdziły istotnie zwiększonego ryzyka u pacjentów leczonych tą grupą leków [34, 35]. Kolejnym problemem jest wzrost ryzyka retinopatii cukrzycowej (DR, *diabetic retinopathy*) lub jej nasilenie zaobserwowane w badaniu SUSTAIN 6 u pacjentów leczonych semaglutydem [36]. Jednak metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych nie wykazała, aby semaglutyd był związany ze zwiększonym ryzykiem DR, chociaż wiek pacjenta ≥ 60 lat i czas trwania cukrzycy ≥ 10 lat były czynnikami zwiększonego ryzyka DR podczas stosowania tego leku [37]. Dopóki nie uzyskamy wyników toczącego się badania FOCUS (długoterminowy wpływ semaglutylu na retinopatię cukrzycową u osób z cukrzycą typu 2), zaleca się, aby pacjenci zostali poddani badaniu przesiewowemu w kierunku DR przed rozpoczęciem leczenia semaglutydem, a w przypadku jej występowania należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przy rozpoczęciu leczenia [38]. Ostrożność należy zachować szczególnie w stosunku do starszych pacjentów lub osób z długo trwającą cukrzycą.

U pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1, z uwagi na glukozależny mechanizm stymulacji wydzielania insuliny, hipoglikemia jest rzadko raportowanym działaniem niepożądanym i dotyczy głównie modeli terapii skojarzonej agonistą receptora GLP-1 z insuliną i/lub pochodną sulfonilomocznika.

Agoniści receptora GLP-1 mogą być bezpiecznie stosowani u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i w podeszłym wieku (nie ma konieczności redukcji dawki) [21–26], aczkolwiek ograniczeniem w populacji osób starszych mogą być dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, a także bóle i zawroty głowy oraz

Badania kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich 30 lat wykazały, że agoniści receptora GLP-1 są bardzo korzystną grupą leków dla chorych z cukrzycą typu 2. Niektórzy przedstawiciele tej klasy są w stanie obniżyć glikemię w osoczu porównywalnie do insulinoterapii, ale z mniejszym ryzykiem hipoglikemii i dodatkową korzyścią w postaci redukcji masy ciała. Umożliwiają również zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

trudności z wykonywaniem wstrzyknięć podskórnych. Liraglutyd, dulaglutyd oraz semaglutyd mogą być stosowane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i GFR > 15 ml/min/1,73 m², natomiast w przypadku eksenatylu o przedłużonym uwalnianiu GFR < 30 ml/min/1,73 m² stanowi przeciwwskazanie do podawania leku.

Różnice między poszczególnymi agonistami receptora GLP-1

Do tej pory opublikowano kilkanaście badań porównujących *head-to-head* agonistów receptora GLP-1. Ich wyniki potwierdzają, że między poszczególnymi preparatami istnieją różnice dotyczące sily działania hipoglikemizującego, wpływu na redukcję masy ciała i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. W programie 16 badań SUSTAIN porównujących semaglutyd z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi, m.in. eksenatylidem (SUSTAIN 3), dulaglutydem (SUSTAIN 7), liraglutydem (SUSTAIN 10), wykazano, że semaglutyd w formie iniekcyjnej w dawce 1 mg najskuteczniej redukuje HbA1c i masę ciała w stosunku do innych komparatorów [39–41]. Jeśli chodzi o obniżanie odsetka HbA1c, agoniści receptora GLP-1, można uszeregować (od najefektywniejszego do najmniej efektywnego) w następującej kolejności: podskórny semaglutyd $>$ doustny semaglutyd $>$ dulaglutyd = liraglutyd $>$ eksenatyl o przedłużonym uwalnianiu $>$ liksysenatyl. Ogólnie rzecz biorąc, wydaje się, że leki długo działające powodują większe obniżenie

Tab. 4. Podsumowanie danych z badań porównujących *head-to-head* agonistów receptora GLP-1 (na podstawie [43])

Lek	Efektywność w zakresie redukcji odsetka HbA1c w obrębie klasy leków	Efektywność w zakresie redukcji masy ciała w obrębie klasy leków	Nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obrębie klasy leków
Lixisenatyd	niska	niska	pośrednie
Liraglutyd	wysoka	wysoka	pośrednie
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu	pośrednia	niska	małe
Dulaglutyd	wysoka	pośrednia	pośrednie/duże
Semaglutyd podskórny	najwyższa	najwyższa	duże
Semaglutyd doustny	wysoka/najwyższa	najwyższa	pośrednie/duże

HbA1c niż leki krótko działające [42]. Podsumowanie danych z badań porównujących *head-to-head* agonistów receptora GLP-1 przedstawiono w tab. 4.

Stosowanie analogów GLP-1 w świetle zaleceń PTD 2023 (kiedy i u kogo?)

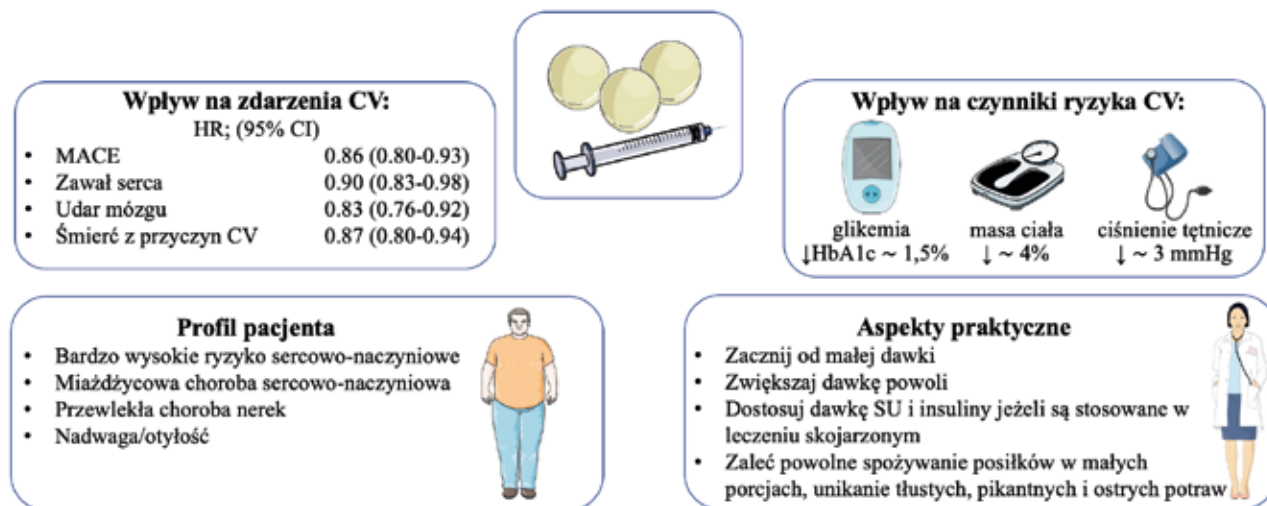
Zgodnie z tegorocznymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) metformina przestała być jedynym lekiem pierwszego wyboru w momencie rozpoczęcia leczenia cukrzycy typu 2 – dołączyli do niej agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). W przypadku pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z rozpoznaną już miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek preferowanym lekiem pierwszego wyboru będzie agonista receptora GLP-1 i/lub inhibitor SGLT2 w skojarzeniu z metforminą lub bez [1]. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek lekami z wyboru będą floszyny (które mają w tym zakresie udowodnione klinicznie korzystne działanie), natomiast w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania należy rozważyć agonistę receptora GLP-1. U pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w pierwszej kolejności powinien być wdrożony agonista receptora GLP-1. Należy podkreślić, że zarówno agoniści receptora GLP-1, jak i floszyny są opcjami terapeutycznymi na każdym etapie leczenia cukrzycy. W praktyce, dopiero w przypadku gdy kojarzenie obu tych grup nie pozwala na

osiągnięcie docelowej glikemii, powinno się sięgnąć po inne leki przeciwhiperqlikemiczne (metforminę, inhibitory dipeptydylopeptydazy IV, tiazolidynediony, pochodne sulfonylomocznika, insulinę). Ponadto PTD podtrzymuje stanowisko innych światowych towarzystw diabetologicznych, że terapia agonistami GLP-1 powinna być pierwszą iniekcyjną terapią w cukrzycy typu 2. Takie postępowanie jest podyktowane ogromną liczbą danych naukowych, przemawiających za skutecznością tych preparatów oraz ich właściwościami kardio- i nefroprotekcijnymi. Warto zaznaczyć, że Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) już w 2019 r. opublikowało zalecenia dotyczące pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym i chorobami układu sercowo-naczyniowego, w których zawarto rekomendację o stosowaniu agonistów receptora GLP-1 i floszyn jako pierwszej linii leczenia w tej grupie chorych [43].

Bariery we wczesnym wdrażaniu agonistów receptora GLP-1 do terapii cukrzycy

W Polsce wciąż największą barierą utrudniającą wdrażanie omówionych leków pozostaje ich cena. Dwa analogi GLP-1 (dulaglutyd i semaglutyd w iniekcji) podlegają aktualnie refundacji, jednak kryteria refundacyjne nie pozwalają na ich wdrożenie w pierwszym etapie leczenia cukrzycy. Refundacja przysługuje jedynie pacjentom z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma le-

Agoniści receptora GLP-1



MACE - poważne, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, CV - sercowo-naczyniowe, SU – pochodna sulfonilomocznika

Ryc. 1. Wpływ GLP-1 RA na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz praktyczne aspekty stosowania tych preparatów (na podstawie [45])

kami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność dwóch lub więcej głównych czynników ryzyka wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu [44]. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych z pewnością zwiększyłoby dostępność do nowoczesnych terapii. Kolejnym napotykanym problemem może być droga podania leku – iniekcja podskórna, jednak stosowanie semaglutylu i dulaglutylu jedynie raz w tygodniu ogranicza liczbę wtkuć. Zawsze istnieje możliwość skorzystania z doustnej postaci semaglutylu, który jednak nie jest aktualnie refundowany.

Podsumowanie

Badania kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich 30 lat wykazały, że agoniści receptora GLP-1 są bardzo korzystną grupą leków dla chorych z cukrzycą typu 2. Niektórzy przedstawiciele tej klasy są w stanie obniżyć glikemię w osoczu porównywalnie do insuliny,

ale z mniejszym ryzykiem hipoglikemii i dodatkową korzyścią w postaci redukcji masy ciała. Umożliwiają również zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Tym samym agoniści receptora GLP-1 powinni być stosowani na jak najwcześniejszym etapie leczenia chorego z cukrzycą typu 2. Bezpieczeństwo stosowania analogów GLP-1, zwłaszcza w kontekście hipoglikemii, pozwala na wdrażanie takiego leczenia w warunkach ambulatoryjnych przez lekarzy wszystkich specjalności. Wpływ agonistów receptora GLP-1 na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz praktyczne aspekty stosowania tych preparatów podsumowano na ryc. 1.

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabet* 2023; 3: 1–144.
2. IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>.
3. Wong E, Backholer K, Gearon E i wsp. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 106–14.
4. Salehidoost R, Mansouri A, Amini M i wsp. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. *Sci Rep* 2020; 10: 3183.
5. Baena-Diez JM, Peñafiel J, Subirana I i wsp. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1987–95.

6. Li S, Wang J, Zhang B i wsp. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 319–41.
7. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83–83.
8. Tavares CA, Wajchjensberg BL, Rochitte C i wsp. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60: 143–51.
9. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1771–85.
10. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S i wsp. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–28.
11. El Sayed N, Aleppo G, Aroda V i wsp. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): 158–90.
12. Bailey CJ, Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: Insights from recent outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 3–14.
13. Deo SV, Marsia S, McAllister DA i wsp. The time-varying cardiovascular benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: Evidence from large multinational trials. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1607–16.
14. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; 17: 819–37.
15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
16. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–65.
17. Lutz TA, Osto E. Glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 257–63.
18. Nauck MA, Quast DR, Wefers J i wsp. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism* 2021; 46: 101102.
19. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20: 463–74.
20. Ma X, Liu Z, Ilyas I i wsp. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 2050–68.
21. Bydureon®. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_pl.pdf.
22. Lyxumia®. Charakterystyka produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160502134791/anx_134791_pl.pdf.
23. Victoza®. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pl.pdf.
24. Trulicity®. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf.
25. Ozempic®. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf.
26. Rybelsus®. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf.
27. Cypryk K, Małecko P. A review of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Endokrynol Pol* 2018; 69: 424–40.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A i wsp. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
30. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR i wsp. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30.
31. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M i wsp. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–51.
32. Pfeffer M, Claggett B, Diaz R i wsp. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
33. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ i wsp. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–39.
34. 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: 518–25.
35. Monami M, Nreu B, Scatena A i wsp. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1233–41.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A i wsp. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
38. Wang F, Mao Y, Wang H, et al. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2022; 42: 17–28.
39. Sharma A, Parachuri N, Kumar N i wsp. Semaglutide and the risk of diabetic retinopathy-current perspective. *Eye (Lond)* 2022; 36: 10–11.
40. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G i wsp. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 258–66.
41. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I i wsp. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275–86.
42. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK i wsp. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46: 100–109.
43. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021; 12: doi: 2042018821997320.
44. Grant PJ, Cosentino F, Cosentino F i wsp. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>.
46. Marx N, Husain M, Lehrke M i wsp. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation* 2022; 146: 1882–94.