

Rola hormonów i leków inkretynowych w terapii otyłości i wybranych zaburzeń metabolicznych

The role of incretin hormones and incretin-based therapies in the treatment of obesity and metabolic disorders

STRESZCZENIE

Inkretyny są hormonami białkowymi odpowiedzialnymi za poposiłkowe wydzielanie insuliny. Wyróżnia się dwa hormony inkretynowe: peptyd glukagonopodobny (GLP-1) i glukozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP). Odgrywają one rolę w patofizjologii otyłości i cukrzycy typu 2, a ich kardioprotekcyjne właściwości są szczegółowo analizowane przez naukowców. Leki inkretynowe od kilkunastu lat znajdują zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2, a od kilku — także w leczeniu otyłości. Agoniści receptora GLP-1, oprócz właściwości hipoglikemizujących, wykazują także działanie zmniejszające apetyt i zwiększające uczucie sytości, co wiąże się z redukcją masy ciała. Ponadto, wyniki najnowszych badań naukowych sugerują, że ze względu na oddziaływanie na wiele układów i narządów, mogą także znaleźć zastosowanie w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Terapeutyczne właściwości GIP wymagają dalszych obserwacji, jednak wstępne wyniki badań analizujących wpływ podwójnych i potrójnych agonistów receptorów GIP/GLP-1/glukagonu są obiecujące. W poniższym artykule szczegółowo opisano rolę hormonów i leków inkretynowych w terapii otyłości i najczęstszych współtowarzyszących zaburzeń metabolicznych: cukrzycy typu 2, choroby sercowo-naczyniowej i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, vol. 12, no 2, 61–69)

Słowa kluczowe: hormony inkretynowe, GIP, GLP-1, peptyd glukagonopodobny, glukozależny polipeptyd insulinotropowy, otyłość, zaburzenia metaboliczne

ABSTRACT

Incretins are a group of peptide hormones, which are responsible for postprandial insulin secretion. There are two known incretins: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). They play an important role in the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes, whereas their cardioprotective properties are currently being under investigation. Incretin-based therapies have been used in type 2 diabetes treatment for over 15 years and in obesity treatment for several years. In addition to regulating blood glucose levels,

Joanna Michałowska,
Paweł Bogdański

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Joanna Michałowska
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości
Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej
Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60–101 Poznań
e-mail: joanna.michalowska@student.ump.edu.pl

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2081–2450
e-ISSN 2081–531X

▶▶ Inkretyny są hormonami białkowymi biorącymi udział w regulowaniu glikemii poprzez poposiłkowe wydzielanie insuliny. Ich stężenie w surowicy gwałtownie wzrasta po spożyciu posiłku, a obecność treści pokarmowej w świetle jelita jest czynnikiem znacznie zwiększającym ich wydzielanie ◀◀

GLP-1 receptor agonists decrease appetite and increase satiety, therefore their administration results in weight loss. Moreover, recent research shows that due to affecting many organs, they may be useful in non-alcoholic fatty liver disease treatment and have cardioprotective properties. Therapeutic properties of GIP require further research, however, initial results of dual and triple receptor agonists of GLP-1/GIP/glucagon are promising. This article describes in detail the role of incretin hormones and incretin-based therapies in the treatment of obesity and the most common comorbidities: type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, vol. 12, no 2, 61–69)

Key words: incretin hormones, GIP, GLP-1, glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, obesity, metabolic disorders

WSTĘP

Otyłość jest przewlekłą chorobą metaboliczną, która charakteryzuje się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej [1]. Szacuje się, że w Polsce 24% mężczyzn i 22% kobiet cierpi na tę jednostkę chorobową [2]. Wartości te są bardzo zbliżone do średniej europejskiej (22% kobiet i 25% mężczyzn) [3], podczas gdy w Stanach Zjednoczonych częstość występowania otyłości szacowana jest na 40% [4]. Nadmierna masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu zaburzeń metabolicznych, w tym cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*). Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych i znalezienie skutecznych terapii wspomagających leczenie otyłości i współistniejących zaburzeń metabolicznych stanowi obecnie ogromne wyzwanie dla środowiska medyczo-naukowego [1]. Jedną z grup związków, które mogą pomóc w sprostaniu temu trudnemu zadaniu są hormony inkretynowe. Początkowo ich działanie było wiązane wyłącznie z regulacją gospodarki węglowodanowej, jednak wyniki dalszych badań wykazały, że mogą one odgrywać dużą rolę w patofizjologii wielu zaburzeń metabolicznych. Obecnie leki inkretynowe znajdują zastosowanie zarówno w leczeniu cukrzycy typu 2, jak i oty-

łości. W najnowszych badaniach naukowych wskazuje się jednak, że mogą one być także skuteczne w terapii innych zaburzeń metabolicznych [5].

FIZJOLOGIA HORMONÓW INKRETYNOWYCH

Inkretyny są hormonami białkowymi biorącymi udział w regulowaniu glikemii poprzez poposiłkowe wydzielanie insuliny. Ich stężenie w surowicy gwałtownie wzrasta po spożyciu posiłku, a obecność treści pokarmowej w świetle jelita jest czynnikiem znacznie zwiększającym ich wydzielanie. Wyróżnia się dwa hormony inkretynowe: peptyd glukagonopodobny (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i glukozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP, *gastric inhibitory peptide*). Oba związki są odpowiedzialne za tak zwany efekt inkretynowy, gdzie podanie glukozy doustnie powoduje znacznie silniejszą (2–3 ×) reakcję insulinową niż taka sama ilość glukozy podana dożylnie [5].

Glukozależny polipeptyd insulinotropowy jest złożonym z 42 aminokwasów polipeptydem, wydzielanym przez komórki K, które są zlokalizowane w obrębie błony śluzowej dwunastnicy, a także jelita czczego i proksymalnego odcinka jelita krętego. Jest on wytwarzany w wyniku obróbki proteolitycznej białka prekursorowego preproGIP, które składa się z 153 aminokwasów i jest kodowane przez gen *GIP*. Peptyd glukagonopodob-

ny jest z kolei wydzielany przez komórki L zlokalizowane w dystalnej części jelita. Jest to polipeptyd złożony z 30 lub 31 aminokwasów, gdyż wyróżnia się dwie aktywne formy tego hormonu inkrzynowego: GLP-1(7-37) i amidowaną cząsteczkę GLP-1(7-36 NH₂). Peptyd glukagonopodobny powstaje dzięki postranslacyjnej modyfikacji białka prekursorowego — preproglukagonu, który kodowany jest przez gen *GCG* [6].

Inkrzyny wykazują swoje działanie poprzez pobudzenie specyficznych receptorów — GIPR i GLP-1R. Receptory GIP występują przede wszystkim w komórkach β wysp trzustkowych, ale ich obecność wykryto także w tkance tłuszczowej, ośrodkowym układzie nerwowym, sercu, korze nadnercza i w śródbłonku naczyń. Receptory GLP1 ulegają ekspresji w komórkach wysp trzustkowych α i β , a także wielu innych narządach, między innymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, sercu, płucach, przewodzie pokarmowym i nerkach [7]. Obie inkrzyny są szybko inaktywowane ($T_{1/2}$ to około 2 minuty) przez peptydazę dipeptydylową 4 (DPP-4) do nieaktywnego GIP(3-42), GLP-1(9-37) lub GLP-1(9-36). Pod taką postacią są następnie wydalane przez nerki [6].

ZNACZENIE HORMONÓW I LEKÓW INKRETYNOWYCH W TERAPII OTYŁOŚCI I WYBRANYCH ZABURZENIACH METABOLICZNYCH

Od czasu odkrycia inkrzyn i ich głównej funkcji, trwają intensywne badania nad rolą tych związków w regulacji gospodarki węglowodanowej, patogenezie cukrzycy typu 2, a także wielu innych zaburzeń metabolicznych. Zarówno GIP, jak i GLP-1 wykazują plejotropowe działanie oddziałując na wiele organów i narządów. Działanie GLP-1 jest między innymi związane ze zmniejszeniem apetytu, zwiększonym odczuwaniem sytości i spowolnieniem opróżniania żołądka. Związek ten ma również wpływ na tkankę

tłuszczową, układ nerwowy, metabolizm kości, czy układ sercowo-naczyniowy. Glukozależny polipeptyd insulinotropowy również pełni wiele funkcji w ludzkim organizmie i jest związany z gromadzeniem tkanki tłuszczowej czy metabolizmem kości [5]. W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie działania biologicznego hormonów inkrzynowych [6].

Otyłość

Wykazano, że efekt inkrzynowy u osób otyłych jest zmniejszony, nawet jeśli nie występują zaburzenia tolerancji glukozy. Obecne wyniki badania wskazują, że leptyno- i insulinooporność, a także zaburzona sekrecja greliny, które towarzyszą nadmiernej masie ciała, są związane z nieprawidłowym efektem inkrzynowym występującym u osób otyłych [8].

Wykazano, że egzogenna podaż GLP-1 lub agonistów jego receptora (GLP-1RA) dożylnie, a także do centralnego układu nerwowego zmniejsza apetyt, zwiększa uczucie sytości, a także zmniejsza ilość przyjętego pożywienia. Obecne dowody naukowe nie wskazują na związek GIP z odczuwaniem głodu i sytości, jednakże hormon ten jest najprawdopodobniej istotnie związany z nadmierną masą ciała [5]. Wyniki badań na modelu zwierzęcym wykazały, że myszy pozbawione genu *GIPR* nie rozwijają otyłości, pomimo stosowania diety wysokotłuszczowej [9]. W przeciwieństwie do GIP, GLP-1 korzystnie oddziałuje na metabolizm tłuszczu w ludzkim organizmie. Wykazano, że podanie GLP-1RA zmniejsza grubość białej tkanki tłuszczowej, wzmaga hiperplazję, obniża zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej i wpływa na białkowe białka tkanki tłuszczowej [10]. Ostatnia właściwość doprowadziła do powstania tezy, sugerującej korzystny wpływ GLP-1 na termogenezę i zwiększenie wydatku energetycznego. Jednak w przeglądzie systematycznym Maciel i wsp. [11] podsumowali, że

▶▶ Receptory GLP-1 ulegają ekspresji w komórkach wysp trzustkowych α i β , a także wielu innych narządach, między innymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, sercu, płucach, przewodzie pokarmowym i nerkach ◀◀

▶▶ Wykazano, że efekt inkrzynowy u osób otyłych jest zmniejszony, nawet jeśli nie występują zaburzenia tolerancji glukozy ◀◀

Tabela 1. Działanie biologiczne hormonów inkretynowych [6]

Narząd/układ	GIP	GLP-1
Układ nerwowy	Efekt nieznan	Zmniejszony pobór pożywienia Zwiększone odczucie sytości Zmniejszenie apetytu
Mięsień sercowy	Efekt nieznan	Szerokie działanie
Naczynia krwionośne	Efekt nieznan	Działanie wazodilacyjne
Układ pokarmowy	Zwiększona absorpcja heksoz	Spowolnienie pasażu jelitowego
Żołądek	Zmniejszone wydzielanie kwasu solnego	Spowolnienie opróżniania żołądka Zmniejszone wydzielanie kwasu solnego
Trzustka	Zwiększone wydzielanie insuliny, glukagonu i somatostatyny	Zwiększone wydzielanie insuliny i somatostatyny Zmniejszone wydzielanie glukagonu
Układ wydalniczy	Efekt nieznan	Zwiększone wydalanie sodu z moczem
Tkanka tłuszczowa	Zwiększona aktywność lipazy lipoproteinowej Różnicowanie preadipocytów Zwiększenie masy ciała	Brązowienie białej tkanki tłuszczowej (?)
Układ kostny	Zwiększona aktywność osteoblastów Zwiększona formacja kości	Zwiększenie stabilności

GIP (*gastric inhibitory peptide*) — glukozależny polipeptyd insulintropowy; GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) — peptyd glukagonopodobny

GLP-1 nie wpływa na spoczynkową przemianę materii, natomiast może być związany z obniżeniem termogenezy poposiłkowej. Istnieje niewiele badań analizujących wpływ GIP na wydatek energetyczny, a ich wyniki są niejednoznaczne. Dalsze analizy z włączeniem dużych grup badanych są konieczne, aby określić wpływ hormonów inkretynowych na wydatek energetyczny u ludzi.

Kolejnym korzystnym efektem hormonów inkretynowych mogącym znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości jest wpływ na opróżnianie żołądka. Zademonstrowano, że zarówno fizjologiczne, jak i farmakologiczne dawki GLP-1 wpływają na opóźnienie opróżniania żołądka, co jest istotnym mechanizmem w kontekście odczuwania sytości [12]. Wyniki pierwszych badań wykazały, że GIP jest odpowiedzialny za zmniejszenie wydzielania kwasu żołądkowego

(początkowa nazwa z ang. *gastric inhibitory peptide* — żołądkowy peptyd hamujący), jednak dalsze obserwacje nie potwierdziły tej zależności [13].

Hormony inkretynowe pełnią ważną rolę u pacjentów, u których zastosowano chirurgiczne metody leczenia otyłości, gdyż operacje bariatryczne skutkują znacznymi zmianami w wydzielaniu tych związków [5]. Wykazano, że u pacjentów po wykonaniu wyłączenia żołądkowo-jelitowego na pętli Roux-en-Y (RYGB, *roux-en-y gastric bypass*) dochodzi do wzrostu stężenia GLP-1, co prowadzi do poprawy kontroli glikemii. Ponadto, u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do przywrócenia efektu inkretynowego. Wyłączenie żołądkowo-jelitowe na pętli Roux-en-Y wiąże się ze zmniejszeniem żołądka, a także skróceniem części trawiennej przewodu pokarmowego, co prowadzi do przyspieszonego pasażu i stymulacji

komórek L w jelicie cienkim. Glukozależny polipeptyd insulinotropowy jest z kolei wydzielany przez komórki K znajdujące się w górnej części jelita cienkiego, która jest wyłączona dzięki operacji. W związku z tym, badania oceniające wpływ RYGB na stężenie GIP są niejednoznaczne. Najprawdopodobniej technika wykonania zabiegu będzie miała największe znaczenie na wyniki analiz. Wyniki badań dla innych metod chirurgicznego leczenia otyłości także są mniej jednolite. Zwiększenie efektu inkrzynowego zaobserwowano u pacjentów po rękawowej resekcji żołądka, jednak był on mniejszy w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano ominięcie żołądkowo-jelitowe [14]. Zmiany w stężeniach hormonów inkrzynowych nie zostały zaobserwowane po założeniu opaski żołądkowej [15].

Wyniki badań klinicznych z randomizacją wykazały, że zastosowanie GLP-1RA u osób otyłych wiąże się zmniejszeniem masy ciała, obwodu talii, stężenia triglicerydów, a także redukcją ciśnienia tętniczego [16]. Liraglutyd jest obecnie jedynym lekiem, należącym do grupy GLP-1RA, który został zarejestrowany do leczenia otyłości przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*). Obecnie trwają jednak badania kliniczne I, II i III fazy mające na celu potwierdzić skuteczność innych agonistów receptorów GLP-1, a także podwójnych (GLP-1/GIP) i potrójnych agonistów (GLP-1/GIP/glukagon). Do najczęstszych działań niepożądanych wywołanych przez liraglutyd należą: nudności (39%), wymioty (15%) i biegunki lub zaparcia (20%) [17]. Obecnie trwają badania kliniczne III fazy nad zastosowaniem dwóch kolejnych leków z grupy GLP-1RA w leczeniu otyłości — eksenatydu i semaglutydu, które także wykazują korzystny efekt w redukcji masy ciała. Pozostałymi substancjami, które w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości,

są efpeglenatyd (GLP-1RA), MEDI0382 (podwójny agonista receptorów GLP-1 i glukagonu) i tirzepatyd (podwójny agonista receptorów GLP-1 i GIP). Wszystkie substancje przeszły I fazę badań klinicznych i obecnie prowadzone są badania kliniczne z randomizacją, aby ocenić ich skuteczność w redukcji masy ciała u ludzi [18].

Cukrzyca typu 2

W związku z tym, że inkrzyny są w głównej mierze odpowiedzialne za zwiększoną sekrecję insuliny, a GLP-1 dodatkowo zmniejsza syntezę glukagonu, przeprowadzono dotychczas wiele badań mających za zadanie zidentyfikowanie związku tych hormonów z cukrzycą typu 2. Początkowo sądzono, że synteza GIP i GLP-1 jest znacznie zmniejszona w przebiegu cukrzycy typu 2, jednak wyniki najnowszych badań nie potwierdziły tej zależności. Wykazano, że stężenie GLP-1 u diabetyków może być zarówno podwyższone, obniżone, jak i niezmiennione, co jest najprawdopodobniej powiązane z kontrolą glikemii, długością trwania choroby, a także BMI. Podobnie jak w przypadku GLP-1, stężenie GIP u chorych na cukrzycę także może być zwiększone, zmniejszone lub niezmiennione. Metanaliza badań analizujących wpływ cukrzycy typu 2 na wydzielanie GIP po posiłku lub doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) nie wykazała zmian w stężeniu GIP. Wyjątek stanowiły osoby starsze chorujące na cukrzycę, a także pacjenci z podwyższonym stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), u których stężenie GIP było obniżone. Ponadto, u diabetyków ze zwiększonym BMI zaobserwowano zwiększenie wydzielania GIP [19]. Mimo że stężenie inkrzyn u osób chorych na cukrzycę jest porównywalne z ich stężeniem u osób zdrowych, zaburzona zostaje ich funkcja insulinotropowa — GIP nie stymuluje wydzielania insuliny, podczas gdy aktywność GLP-1 jest w małym stopniu

▶▶ Mimo że stężenie inkretyn u osób chorych na cukrzycę jest porównywalne z ich stężeniem u osób zdrowych, zaburzona zostaje ich funkcja insulinotropowa — GIP nie stymuluje wydzielania insuliny, podczas gdy aktywność GLP-1 jest w małym stopniu zachowana ◀◀

zachowana [5]. Przyczyna zaniku efektu inkretynowego u osób cierpiących na cukrzycę typu 2 nie jest do końca poznana, jednak najprawdopodobniej wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią wysp trzustkowych na GIP i GLP-1. Wyniki licznych badań wykazały, że egzogenne podanie GIP chorym na cukrzycę nie powoduje oczekiwanej stymulacji wydzielania insuliny, w związku z czym, ten hormon inkretynowy nie znajduje zastosowania w leczeniu cukrzycy [5]. Mimo że insulinotropowa aktywność GLP-1 zostaje w pewnym stopniu zachowana wśród osób z cukrzycą i otyłością, efekt ten jest znacznie zmniejszony w porównaniu z osobami zdrowymi. Podawanie GLP-1 w dawkach suprafizjologicznych powoduje jednak zwiększoną sekrecję insuliny, a także zmniejszoną syntezę glukagonu, dzięki czemu GLP-1 i agoniści jego receptorów są wykorzystywane w leczeniu cukrzycy typu 2 [7]. Ponadto, zastosowanie znajdują także inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), które zapobiegają inaktywacji GLP-1 i GIP [5]. Analogi GLP-1 są odporne na działanie DPP-4, dzięki zamianie grupy alaninowej na końcu aminowym N na inne aminokwasy. Ich działanie polega na zwiększeniu sekrecji insuliny, zahamowaniu uwalniania glukagonu, a także spowolnieniu opróżniania żołądka, dzięki czemu dochodzi do redukcji poziomu glukozy we krwi. Ta grupa leków charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Ze względu na białkową budowę muszą jednak być one podawane podskórnie, podobnie jak insulina, aby uniknąć działania enzymów trawiennych [20].

Inhibitory DPP-4 są doustną grupą leków, które hamują enzym DPP-4. Ich działanie polega na obniżaniu stężenia glukozy, jednak ich efekt hipoglikemizujący jest mniejszy niż w przypadku GLP-1RA. Ponadto, ich stosowanie nie wiąże się z redukcją masy ciała. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zwiększone ryzyko in-

fekcji nosa i gardła, a także skórne reakcje alergiczne [21].

Obecnie siedem leków z grupy GLP-1RA i pięć substancji z grupy inhibitorów DPP-4 zostało dopuszczonych przez właściwe organy do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 (z nieznacznymi różnicami pomiędzy krajami) [6]. Zostały one przedstawione w tabeli 2.

Zgodnie z konsensusem Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*), zarówno GLP-1RA, jak i inhibitory DPP-4 są dopuszczone w leczeniu cukrzycy typu 2. Mogą być one stosowane jako alternatywa dla metforminy lub połączenie z nią, jeśli docelowe wartości glikemii nie zostały osiągnięte. Ponadto, zaleca się, aby pacjenci wymagający redukcji masy ciała stosowali GLP-1RA o udowodnionej skuteczności odchudzającej (preferowany semaglutyd) [22]. W świetle wyników obecnych badań klinicznych, stosowanie GIP nawet w bardzo wysokich dawkach nie wiąże się z obniżeniem stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 [5]. Podobnie jak w przypadku terapii otyłości, prowadzone są obecnie badania mające na celu ocenę skuteczności podwójnych i potrójnych agonistów receptorów GLP-1/GIP/glukagonu. Wstępne wyniki sugerują, że ich zastosowanie może być bardziej skuteczne niż terapie z zastosowaniem pojedynczych agonistów receptorów [6].

Choroby sercowo-naczyniowe

Choroby sercowo-naczyniowe należą do powikłań otyłości, a ich występowanie wiąże się między innymi z nadmierną akumulacją tkanki tłuszczowej wisceralnej i insulinoopornością. Jak dotąd wiele wyników badań potwierdziło korzystne działanie terapii inkretynowych na parametry sercowo-naczyniowe. Peptyd glukagonopodob-

Tabela 2. Wykaz leków inkretynowych stosowanych obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 [6]

GLP-1RA			
Lek	Dawka	↓ HbA _{1c} (%)	↓ masa ciała [kg]
Eksenatyd LAR	2 mg/1 × tydzień	1,3–1,9	2–3,7
Eksenatyd	5–10 μg/2 × dzień	0,8–1,2	1–3
Liraglutyd	1,2–1,8 mg/1 × dzień	0,8–1,5	2–3
Duaglutyd	0,75–1,5 mg/1 × tydzień	0,78–1,5	0,8–2,5
Semaglutyd	0,5–1 mg/1 × tydzień	1,2–1,8	3,5–6,5
Liksysenatyd	20 μg/1 × dzień	1,3–2,7	1,3–2,7
Albiglutyd	30–50 mg/1 × tydzień	0,7–1	0,8–1,1
Inhibitory DPP-4			
Sitagliptyna	100 mg/1 × dzień	0,4–1,3	–
Saksagliptyna	5 mg/1 × dzień	0,5–1,7	–
Linagliptyna	5 mg/1 × dzień	0,2–1,1	–
Alogliptyna	25 mg/1 × dzień	0,5–0,7	–
Wildagliptyna	50 mg/2 × dzień	0,2–1	–

LAR (*long acting release*) — o przedłużonym działaniu; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

ny wykazuje korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy poprzez wiele różnych mechanizmów. Jego działanie powiązane z redukcją ciśnienia tętniczego, poprawą funkcji śródbłonna, zwiększonym wydalaniem sodu, wazolidacją i zmniejszeniem stanu zapalnego w naczyniach krwionośnych. Dodatkowo, wykazano, że GLP-1RA może zmniejszać agregację płytek, zwiększać stabilność płytek miażdżycowych, zwiększać zużycie glukozy przez serce, a także poprawiać funkcje lewej komory [23]. Działanie GIP również może być powiązane ze zdrowiem kardiometabolicznym. Wykazano, że GIP zmniejsza ciśnienie tętnicze i wpływa na wazolidację naczyń krwionośnych poprzez wydzielanie tlenu azotu. Ponadto, oddziałuje na metabolizm lipidów, a także poprzez wpływ na wydzielanie endoteliny 1 reguluje adhezję leukocytów i stan zapalny w naczyniach krwionośnych [24]. Dalsze badania są konieczne, aby jednoznacznie potwierdzić powyższe zależności. Cztery leki z grupy GLP-1RA wykazują działanie kardioprotekcyjne. Należą do nich

liraglutyd, semaglutyd, albiglutyd i duaglutyd. Wyniki badań klinicznych wykazały, że w porównaniu z placebo, ich zastosowanie wiąże się ze zmniejszoną śmiertelnością ogólną i redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego. Pozostałe dwa leki z grupy GLP-1RA — liksysenatyd i eksenatyd, podobnie jak inhibitory DPP-4, mają neutralny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [6]. Istnieją jednak przesłanki, że stosowanie saksagliptyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji ogólnej [25]. Pomimo potencjalnego wpływu GIP na układ sercowo-naczyniowy wyniki dotychczasowych badań nie określiły, czy zastosowanie agonistów lub antagonistów GIPR mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby charakteryzuje się nadmierną akumulacją tłuszczu w wątrobie. Podstawowym czynnikiem ryzyka wystąpienia tej

►► Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby charakteryzuje się nadmierną akumulacją tłuszczu w wątrobie ◀◀

▶▶ Wyniki badań na modelach zwierzęcym i ludzkim wykazały, że stosowanie leków inkretynowych może spowolnić progresję NAFLD ◀◀

choroby jest zarówno otyłość, jak i cukrzyca typu 2 i powiązana z nią insulinooporność [26]. Ekspresja receptorów GIPR i GLP-1R w ludzkiej wątrobie nie została jak dotąd potwierdzona, jednak wyniki badań na modelu zwierzęcym sugerują, że hormony inkretynowe mogą odgrywać rolę w metabolizmie wątrobowym [6].

Zmiana stylu życia i redukcja masy ciała są najważniejszymi elementami terapii NAFLD. Obecnie nie ma skutecznej farmakoterapii dedykowanej leczeniu tej jednostki chorobowej, jednak leki zmniejszające masę ciała, a także poprawiające insulino-wrażliwość, w tym mimetyki inretyn, znajdują tutaj zastosowanie. Wyniki badań na modelach zwierzęcym i ludzkim wykazały, że stosowanie leków inkretynowych może spowolnić progresję NAFLD [26]. Autorzy jednego z przeglądów systematycznych badających skuteczność GLP-1RA w leczeniu pacjentów z NAFLD wykazali, że zastosowanie tych leków wiąże się z poprawą funkcji i budowy histologicznej wątroby. Mają one działanie hepatoprotekcyjne i hipoglikemizujące, a ich podaż wiąże się ze zmniejszoną akumulacją lipidów w wątrobie. Ze względu na kardioprotekcyjne właściwości, semaglutyd wydaje się najbardziej obiecującym lekiem z grupy GLP-1RA, który może znaleźć zastosowanie w leczeniu NAFLD [26]. Podobne obserwacje opisane zostały przez Teshome i wsp. [27], a także Kumar i wsp. [28], gdzie zauważono, że zastosowanie GLP-1RA u pacjentów z NAFLD wiąże się z redukcją masy ciała, stężenia aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), a także stłuszczenia wątroby. Podobne korzyści nie zostały zaobserwowane dla inhibitorów DPP-4 [29]. Obecnie rutynowe stosowanie leków inkretynowych w leczeniu NAFLD nie jest rekomendowane. Wytyczne najważniejszych towarzystw podkreślają, że farmakoterapia może być rozważona w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą (np. niealkoholowym

stłuszczeniowym zapaleniem wątroby), jednak nie jest to zatwierdzony schemat leczenia [30]. Dalsze badania są konieczne, aby jednoznacznie potwierdzić korzystny wpływ stosowania leków inkretynowych u pacjentów cierpiących na NAFLD.

PODSUMOWANIE

Hormony inkretynowe pełnią wiele funkcji w organizmie ludzkim, wpływając nie tylko na gospodarkę węglowodanową, ale także układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy i wiele innych układów i narządów. Agoniści receptora GLP-1 znajdują obecnie zastosowanie nie tylko w leczeniu cukrzycy typu 2, ale także otyłości i mogą korzystnie wpływać na inne współistniejące zaburzenia, takie jak choroba sercowo-naczyniowa i niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. Terapeutyczne zastosowanie GIP wymaga dalszych obserwacji, jednak wstępne wyniki badań analizujących wpływ podwójnych i potrójnych agonistów receptorów GIP/GLP-1/glukagonu są obiecujące. Być może w przyszłości zastąpią one leki z grupy pojedynczych agonistów i będą docelową terapią dla pacjenta cierpiącego na otyłość z współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015; 8(6): 402–424, doi: [10.1159/000442721](https://doi.org/10.1159/000442721), indexed in Pubmed: [26641646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641646/).
2. OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention; OECD Health Policy Studies; OECD Publishing: Paris, France, 2019.
3. Strona Internetowa Eurostat: Overweight and obesity - BMI statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics (4.05.2021).
4. CDC: Adult Obesity Facts. Overweight & Obesity. <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html> (4.05.2021).
5. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20 Suppl 1: 5–21, doi: [10.1111/dom.13129](https://doi.org/10.1111/dom.13129), indexed in Pubmed: [29364588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364588/).
6. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Bogdański P. Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic

- Disorders: The Clinical Perspective. *Nutrients*. 2021; 13(2), doi: [10.3390/nu13020351](https://doi.org/10.3390/nu13020351), indexed in Pubmed: [33503878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503878/).
7. Opinto G, Natalicchio A, Marchetti P. Physiology of incretins and loss of incretin effect in type 2 diabetes and obesity. *Arch Physiol Biochem*. 2013; 119(4): 170–178, doi: [10.3109/13813455.2013.812664](https://doi.org/10.3109/13813455.2013.812664), indexed in Pubmed: [23859800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23859800/).
 8. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World J Diabetes*. 2016; 7(20): 572–598, doi: [10.4239/wjcd.v7.i20.572](https://doi.org/10.4239/wjcd.v7.i20.572), indexed in Pubmed: [28031776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031776/).
 9. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002; 8(7): 738–742, doi: [10.1038/nm727](https://doi.org/10.1038/nm727), indexed in Pubmed: [12068290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12068290/).
 10. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 44, doi: [10.1186/s12933-017-0528-4](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0528-4), indexed in Pubmed: [28376896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376896/).
 11. Maciel MG, Beserra BT, Oliveira FC, et al. The effect of glucagon-like peptide 1 and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on energy expenditure: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 142: 222–235, doi: [10.1016/j.diabres.2018.05.034](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.034), indexed in Pubmed: [29857094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857094/).
 12. Nakade Y, Tsukamoto K, Pappas TN, et al. Central glucagon like peptide-1 delays solid gastric emptying via central CRF and peripheral sympathetic pathway in rats. *Brain Res*. 2006; 1111(1): 117–121, doi: [10.1016/j.brainres.2006.06.090](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.090), indexed in Pubmed: [16884700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884700/).
 13. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol*. 1970; 209(1): 57–64, doi: [10.1113/jphysiol.1970.sp009155](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1970.sp009155), indexed in Pubmed: [5499047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5499047/).
 14. LaFerrère B. Bariatric surgery and obesity: influence on the incretins. *Int J Obes Suppl*. 2016; 6(Suppl 1): S32–S36, doi: [10.1038/ijosup.2016.8](https://doi.org/10.1038/ijosup.2016.8), indexed in Pubmed: [28685028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685028/).
 15. Korner J, Bessler M, Inabnet W, et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2007; 3(6): 597–601, doi: [10.1016/j.soard.2007.08.004](https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.08.004), indexed in Pubmed: [17936091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936091/).
 16. Zhang F, Tong Y, Su Na, et al. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes*. 2015; 7(3): 329–339, doi: [10.1111/1753-0407.12198](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12198), indexed in Pubmed: [25043423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043423/).
 17. Whitten JS. Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss. *Am Fam Physician*. 2016; 94(2): 161–166, indexed in Pubmed: [27419334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419334/).
 18. Pillitsi E, Farr OM, Polyzos SA, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019; 92: 170–192, doi: [10.1016/j.metabol.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010), indexed in Pubmed: [30391259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391259/).
 19. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*. 2013; 56(5): 965–972, doi: [10.1007/s00125-013-2841-0](https://doi.org/10.1007/s00125-013-2841-0), indexed in Pubmed: [23377698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23377698/).
 20. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110708, doi: [10.1016/j.biopha.2020.110708](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708), indexed in Pubmed: [32927252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927252/).
 21. Gallwitz B, Gallwitz B, Gallwitz B, et al. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(1): 1–11, doi: [10.1111/j.1463-1326.2009.01095.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01095.x), indexed in Pubmed: [19788431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19788431/).
 22. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2): 221–228, doi: [10.1007/s00125-019-05039-w](https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w), indexed in Pubmed: [31853556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853556/).
 23. Müller TD, Finan B, Bloom SR. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019; 30: 72–130.
 24. Greenwell AA, Chahade JJ, Ussher JR. Cardiovascular biology of the GIP receptor. *Peptides*. 2020; 125: 170228, doi: [10.1016/j.peptides.2019.170228](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170228), indexed in Pubmed: [31812593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812593/).
 25. Subrahmanyam NA, Koshy RM, Jacob K, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. *Curr Drug Saf*. 2021; 16(2): 154–164, doi: [10.2174/1574886315999200819150544](https://doi.org/10.2174/1574886315999200819150544), indexed in Pubmed: [32819262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819262/).
 26. Sofogianni A, Filippidis A, Chrysavgis L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Hepatol*. 2020; 12(8): 493–505, doi: [10.4254/wjh.v12.i8.493](https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i8.493), indexed in Pubmed: [32952876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952876/).
 27. Teshome G, Ambachew S, Fasil A, et al. Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Analogs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Med*. 2020; 12: 139–151, doi: [10.2147/HMER.S265631](https://doi.org/10.2147/HMER.S265631), indexed in Pubmed: [33061687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061687/).
 28. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021; 53(1): 44–51, doi: [10.1016/j.dld.2020.08.021](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.021), indexed in Pubmed: [32912770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912770/).
 29. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020; 46(6): 427–441, doi: [10.1016/j.diabet.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007), indexed in Pubmed: [31923578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923578/).
 30. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(30): 3361–3373, doi: [10.3748/wjg.v24.i30.3361](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361), indexed in Pubmed: [30122876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122876/).