

Zastosowanie analogów GLP-1 w terapii cukrzycy u pacjentów kardiologicznych

Opinia ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Marcin Wełnicki¹, Iwona Gorczyca-Głowacka², Artur Mamcarz¹, Krzysztof J. Filipiak³, Beata Wożakowska-Kapłon^{2,4}, Marcin Barylski⁵, Filip M. Szymański⁶, Jarosław D. Kasprzak⁷, Marcin Grabowski⁸, Grzegorz Dzida⁹

Recenzenci: Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz¹⁰, Piotr Jankowski¹¹

¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Instytut Badań Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁰Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii, CMKP w Warszawie

Jak cytować / How to cite:

Wełnicki M, Gorczyca-Głowacka I, Mamcarz A, et al. The use of GLP-1 analogues in the treatment of diabetes in patients with cardiovascular diseases. The expert opinion of the Working Group of Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2022; 80(12): 1286–1298, doi: 10.33963/KP.a2022.0282

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Wełnicki, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02–005 Warszawa, e-mail: wełnicki.marcin@gmail.com

Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2022

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) to choroba metaboliczna będąca konsekwencją wielu procesów patofizjologicznych prowadzących do przewlekłej hiperglikemii i której zachorowalność w społeczeństwie stale rośnie. Od wielu lat jest również uznawana za niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony — choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną śmiertelności zarówno wśród chorych na DM typu 2, jak i 1 [1]. Nie ulega więc wątpliwości, że problem T2DM i jej powikłań jest problemem najwyższej wagi. Odpowiedzią na wciąż wzrastające rozpowszechnienie tej choroby jest intensywny rozwój możliwości farmakologicznych. W ciągu ostatnich lat opracowano i skutecznie wdrożono wiele nowych leków przeciwhiperglikemicznych o wielokierunkowym działaniu, wśród nich analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*). Leki z tej grupy okazały się skuteczne nie tylko w kontekście poprawy kontroli parametrów gospodarki węglowodanowej — w badaniach wyraźnie widać, że niektóre analogi GLP-1 mogą także zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe i wydłużyć życie pacjentów z T2DM. Analogi GLP-1 stanowią więc interesującą i atrakcyjną opcję terapeutyczną dla wielu pacjentów z T2DM i współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Niniejsza opinia ma na celu określenie roli, jaką w konstrukcji schematu farmakoterapii T2DM może pełnić kardiolog.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, ryzyko sercowo-naczyniowe, analogi GLP-1

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE W PRZEBIEGU CUKRZYCY TYPU 2 — NIEZASPOKOJONE POTRZEBY W LECZENIU CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) stanowi bardzo istotny problem epidemiologiczny — przed COVID-19 była określana jako pierwsza w historii świata niezakaźna pandemia. Zgodnie z danymi *International Diabetes Federation* w 2021 roku T2DM dotyczyła około 68 milionów osób w Europie i 537 milionów dorosłych osób na całym świecie [2]. Według aktualnych obliczeń prognozowaną do niedawna na rok 2045 liczbę blisko 650 milionów chorych w skali globu osiągniemy znacznie wcześniej, bo już w roku 2030 [2]. Z kolei według polskich danych epidemiologicznych T2DM i jej powikłania stanowiły w 2019 roku siódmą co do częstości przyczynę zgonów [3]. Choroby serca o podłożu miażdżycowym (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) są najczęściej występującymi chorobami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z T2DM. W przeprowadzonych badaniach wykazano również, że powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną niepełnosprawności i zgonów pacjentów z T2DM i mogą pojawić się już na bardzo wczesnym etapie tej choroby. Szacuje się, że w chwili rozpoznania T2DM około 26% chorych może mieć już cechy retinopatii, a blisko 7% może mieć już albuminurię [4, 5]. Nawet 45% pacjentów z T2DM cierpi z powodu neuropatii [6]. Zmiany w tętnicach wieńcowych są stwierdzane nawet u 25% bezobjawowych pacjentów z T2DM, ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*) u pacjentów z T2DM jest 2-krotnie wyższe niż w przypadku osób bez DM, podobnie T2DM wiąże się z 2- do 4-krotnym wzrostem ryzyka choroby tętnic obwodowych [7–9]. Wreszcie, w ciągu 5 lat od rozpoznania T2DM ryzyko udaru mózgu w porównaniu z populacją kontrolną wzrasta dwukrotnie [10]. Nie dziwi więc fakt, że większość pacjentów z T2DM jest uznawana za chorych przynajmniej umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, a wraz z czasem trwania T2DM i wykonywanymi badaniami dość szybko może dojść do przekwalifikowania pacjenta do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Każdy epizod wieńcowy, naczyniowo-mózgowy czy dotyczący naczyń obwodowych, jeśli jego podłożem jest miażdżycy, zmienia tę kwalifikację. W praktyce kardiolog z pacjentem z DM będzie miał styczność właśnie w ramach hospitalizacji lub konsultacji związanej z kliniczną manifestacją miażdżycy lub w związku z objawami HF. Zasady intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, terapii przeciwkrzepliwej i przeciwpłytkowej, czy wreszcie optymalizacji leczenia hipotensyjnego są kardiologom doskonale znane. W ostatnim roku leki pierwotnie zarejestrowane do leczenia T2DM — flozyny (SGLT2i, *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*) — przebojem wdarły się również do wytycznych kardiologicznych i są coraz częściej stosowane u pacjentów z HF nieobciążonych DM. Warto jednak zwrócić uwagę, że włączenie analogu glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like*

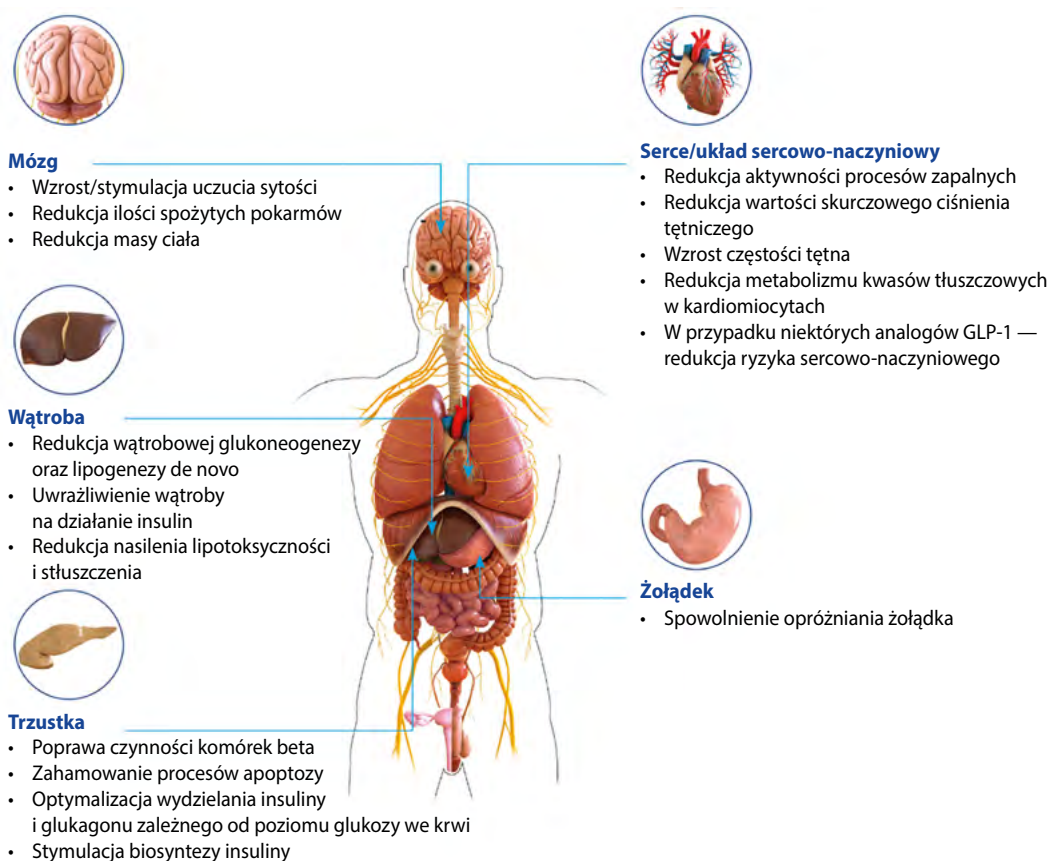
peptide-1) u pacjenta z DM i ASCVD lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ma najwyższą klasę zaleceń — IA, podobnie jak w przypadku włączenia leczenia przeciwkrzepliowego w migotaniu przedsionków u pacjenta z istotnym ryzykiem udaru mózgu czy statyny u pacjenta po zawale serca [11]. Ta klasa zaleceń wynika z udowodnionego wpływu analogów GLP-1 na poprawę rokowania pacjentów kardiologicznych i stabilizację blaszki miażdżycowej. Proponowane mechanizmy działania obejmują hamowanie zmian zakrzepowo-miażdżycowych oraz poprawę w zakresie markerów zapalnych, a w efekcie zahamowanie progresji zmian miażdżycowych. Procesy te zachodzą przez działanie antyproliferacyjne na komórki mięśniówki gładkiej i komórki śródbłonna naczyń, zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz zwiększanie produkcji tlenu azotu [12, 13].

Nadrzędnym celem opieki nad pacjentem jest zawsze poprawa jego rokowania. Podstawowym narzędziem wykorzystywanym do niedawna przez diabetologów do uzyskania tego celu była **intensyfikacja leczenia cukrzycy i poprawa stopnia wyrównania metabolicznego pacjenta, kardiolog skupiał się z kolei przede wszystkim na redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego**. Warto jednak podkreślić, że obecnie dysponujemy strategiami postępowania pozwalającymi na jednoczesne uzyskanie poprawy wyrównania metabolicznego i rokowania sercowo-naczyniowego. Analogi GLP-1 są lekami najsilniej obniżającymi hemoglobinę glikowaną (HbA1c, *glycated hemoglobin*) przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa wynikającego z braku ryzyka hipoglikemii, stąd oprócz protekcji sercowo-naczyniowej *per se* zapewniają skuteczną kontrolę glikemii. Wedle aktualnych kardiologicznych i diabetologicznych standardów postępowania przesłanką do wdrożenia analogów GLP-1 jest całościowe ryzyko sercowo-naczyniowe lub rozpoznana miażdżycowo-pochodna choroba układu sercowo-naczyniowego, a nie odsetek HbA1c czy współistnienie otyłości. Wciąż jednak zbyt rzadko sięgamy po analogi GLP-1, a patrząc na wyniki wielu badań przeprowadzonych na przestrzeni kilku lat, gdzie zastosowanie odpowiedniej terapii na wczesnym etapie leczenia spowalniało powikłania T2DM, możemy realnie wpłynąć na rokowania chorego z T2DM. W rezultacie pacjenci ci mogą uniknąć czy wydłużyć w czasie progresję choroby, ze wszystkimi tego następstwami: rzadszym korzystaniem z opieki zdrowotnej czy uniknięciem przedwczesnego zgonu [14]. Z tego punktu widzenia konieczność wczesnej prewencji powikłań T2DM wydaje się kluczowa.

PRZESŁANKI DO STOSOWANIA ANALOGÓW GLP-1 W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2 Z WYSOKIM/BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWEJ

Analogi GLP-1

Analogi GLP-1 stanowią wciąż względnie nową grupę leków, których silny efekt normoglikemizujący, podobnie



Rycina 1. Wielokierunkowe działanie analogów GLP-1 (opracowane na podstawie [20–29])

jak SGLT2i, wynika z wielokierunkowego działania (ryc. 1). Już w latach 30. ubiegłego wieku dowiedziono, że czynniki jelitowe wydzielane w odpowiedzi na przyjęty posiłek wpływają na obniżenie stężenia glukozy [15, 16]. Efekt inkretynowy, który odpowiada za tę obserwację, to zjawisko znacznie większej odpowiedzi insulinowej po doustnym spożyciu glukozy niż po dożylnym jej wlewie [17]. Efekt inkretynowy odpowiada za ponad 50% wydzielania insuliny związanego z posiłkiem u osób zdrowych [16]. Za zjawisko to odpowiedzialne są dwa hormony jelitowe: GLP-1 i żołądkowy peptyd hamujący (glukozozależny peptyd insulinotropowy). Receptory dla białka GLP-1 zlokalizowane są wielonarządowo i z tego też wynika wielokierunkowe działanie białka GLP-1 [17–29]. Receptory GLP-1 obecne są między innymi w trzustce, mózgu (w niemal całym ośrodkowym układzie nerwowym, z wyjątkiem mózdzku i kory mózgowej), żołądka, sercu, płucach i w przewodzie pokarmowym. Z klinicznego punktu widzenia bardzo istotny jest wpływ na wyspy trzustkowe. Białko GLP-1 nie tylko wpływa na komórki beta i zwiększa poposiłkowe wydzielanie insuliny, hamuje również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, jednak proces ten jest ściśle zależny od poziomu glikemii (tym samym ryzyko hipoglikemii w przypadku terapeutycznego zastosowania analogów GLP-1 jest niewielkie). Poza wpływem na komórki trzustki, GLP-1 minimalnie ograniczają nadmierne wątrobowe wydzielanie glukozy,

obniżają lipogenezę, opóźniają opróżnianie żołądka i działają na ośrodki głodu i sytości w podwzgórzu [17, 20–27]. Ostatnie opisane procesy stymulują odczucie pełności i sytości, wpływając na zmniejszoną podaż kalorii i składają się na obserwowaną w praktyce klinicznej znaczną redukcję masy ciała. Wpływ analogów GLP-1 na redukcję masy ciała jest wieloczynnikowy i niezależny od statusu DM, co zaobserwowano już w badaniu *SCALE Obesity and Prediabetes Study Group* dotyczącym stosowania analogów GLP-1 u otyłych pacjentów bez DM [18]. Mechanizmy te, jak można zauważyć, różnią się od mechanizmów redukcji masy ciała u pacjentów przyjmujących SGLT2i [15]. Ponadto analogi GLP-1 w toku prowadzonych badań klinicznych wykazały również korzystny wpływ na stan zapalny (redukcja ultraczułego białka C-reaktywnego [hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*]) i obniżenie ciśnienia tętniczego (**poprzez poprawę funkcji śródbłonna, działanie wazodylatacyjne i natriurezę najprawdopodobniej za pośrednictwem peptydów natriuretycznych**), zmniejszając w ten sposób obciążenie następcze [13, 20, 30]. Działanie natriuretyczne odbywa się również poprzez wpływ na komórki kanalików proksymalnych nerki, co stanowi postulowany mechanizm działania nefroprotekcijnego tej klasy leków, na co pojawia się coraz więcej dowodów naukowych [30]. Na chwilę obecną są to jednak wyniki wczesnych badań, a wynikami badań CVOT (*Cardiovascular*

Outcome Trials) w przypadku współistnienia DM i HF lub niewydolności nerek dysponują floszyny.

W przebiegu T2DM występuje niedobór białka GLP-1 [17, 18], jednak jego biologiczna aktywność jest w dużej mierze zachowana, co czyni GLP-1 atrakcyjnym celem terapeutycznym. W związku z tym, że natywne białko GLP-1 ma bardzo krótki okres półtrwania — w ciągu około 2 minut jest rozkładane przez enzym dipeptydylopeptydazę 4, —cząsteczki, które wzmacniają lub naśladują działanie białka GLP-1 cieszą się dużym zainteresowaniem. Analogi GLP-1 należą do grupy agonistów receptora GLP (GLP-1RA), w skład której wchodzi dwie podgrupy: leki powstałe na bazie eksendyny-4 (hormonu białkowego wyizolowanego z gruczołów ślinowych jaszczurki *Heloderma suspectum* [potwór Gila], który wykazuje podobną budowę do GLP-1 i zachowuje jego aktywność), do których należą eksenatyd oraz liksisenatyd, oraz leki powstałe na bazie natywnego ludzkiego GLP-1, analogi GLP-1, do których należą liraglutyd, dulaglutyd oraz semaglutyd [31–36]. W pierwszej podgrupie agonistów receptora GLP-1 homologiczność względem ludzkiego GLP-1 wynosi około 53% w przypadku eksenatydu oraz około 50% w przypadku liksisenatydu [31, 32]. Liraglutyd i semaglutyd to cząsteczki skonstruowane na bazie ludzkiego GLP-1, których sekwencje aminokwasowe wykazują homologiczność rzędu odpowiednio 97% i 94% z wzorcowym peptydem [33–35]. W przeciwieństwie do dulaglutytu są klasyfikowane jako małe cząsteczki. Dulaglutyd, klasyfikowany jako cząsteczka duża, ma konstrukcję dimeru, w którym dwa łańcuchy aminokwasów połączone są za pomocą wiązań kowalencyjnych ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G4, przy czym w wiązaniu pośredniczy dodatkowo peptyd łączący [36–38].

Dotychczas, różniące się budową i czasem działania, wszystkie GLP-1RA dopuszczone do leczenia T2DM były podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Jednak po wynikach badania PIONEER 6, amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) we wrześniu 2019 roku zatwierdziła semaglutyd podawany doustnie i wkrótce potem preparat uzyskał również rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*). Do tej pory jest to jedyny analog GLP-1 dostępny w postaci tabletki. Doustny semaglutyd to preparat powstały przez połączenie semaglutytu z cząsteczką ułatwiającą jego wchłanianie, tzw. SNAC, sól sodowa kwasu N-(8-[2-hydroksybenzoilo]aminokaprylowego). SNAC powoduje lokalny wzrost pH błony śluzowej żołądka, co chroni cząsteczkę semaglutytu przed rozkładem proteolitycznym i umożliwia jego wchłanianie przez ścianę żołądka w sposób zależny od stężenia. [35, 39]. Podstawowe schematy dawkowania wymienionych cząsteczek przedstawiono na **rycynie 2**. Mimo iż wspólnym dla wszystkich GLP-1RA podstawowym wskazaniem jest terapia T2DM, poszczególne cząsteczki różnią się działaniem także w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczy-

niowego, stąd wytyczne diabetologiczne i kardiologiczne sugerują wybór cząsteczek posiadających w tej materii odpowiednie badania.

Wytyczne dotyczące analogów GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) wyraźnie wskazują, że podstawą leczenia T2DM wciąż powinna być metformina [40]. Polscy diabetolodzy podkreślają jednak, iż w przypadku niezadawalającej kontroli glikemii intensyfikację leczenia należy rozważyć bez zbędnej zwłoki, w ciągu 3–6 miesięcy od rozpoznania T2DM. Wówczas należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową [40]. Jednocześnie jednak zarówno ADA (*American Diabetes Association*), jak EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) zgadzają się, że pierwszym iniekcyjnym lekiem wdrażanym w T2DM powinny być właśnie analogi GLP-1 [41]. Sugestia możliwości włączenia analogów GLP-1 pojawia się więc bardzo wcześnie po rozpoznaniu T2DM. Ponadto według polskich wytycznych w uzasadnionych przypadkach terapię skojarzoną metforminą i drugim lekiem przeciwhiper-glikemicznym można rozważyć już w chwili rozpoznania T2DM (**ryc. 3**).

W sytuacji, gdy od początku farmakoterapii T2DM decydujemy się na terapię skojarzoną, drugi lek przeciwhiper-glikemiczny powinien mieć udowodniony korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Zarówno wytyczne polskie, jak i aktualne wytyczne ADA wskazują, że wyboru w tym zakresie należy dokonać pomiędzy analogami GLP-1 a inhibitorami SGLT-2 (floszynami) [40, 41]. Warto także podkreślić, że dopuszczalne jest skojarzenie obu tych grup leków na wczesnym etapie leczenia T2DM w przypadku pacjentów szczególnie obciążonych [40, 41]. Silne wskazania na te grupy leków znajdujemy również w aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST [42]. Dokładnie analizując wytyczne ADA, można również zauważyć, że autorzy dopuszczają zastosowanie innego niż metformina leku jako leku pierwszego wyboru w terapii świeżo rozpoznanej T2DM, zaznaczając jednocześnie, że najczęściej będzie to jednak znana doskonale od lat pochodna biguanidyny [41]. Autorzy wytycznych ADA, a także PTD podkreślają też rolę indywidualizacji terapii z uwzględnieniem preferencji i możliwości finansowych pacjenta [40, 41]. Bariera ekonomiczna jest z całą pewnością jednym z głównych ograniczeń stosowania nowoczesnych leków przeciwhiper-glikemicznych, problem ten opisano w dalszej części artykułu. Warto jednak przede wszystkim zwrócić uwagę na różnicę w konstrukcji celów, które mają przyświecać sięgnięciu po wspomniane grupy leków.

Z diabetologicznego punktu widzenia celem jest przede wszystkim wydłużenie życia chorych na DM. U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od wartości glikemii, aktualnie zaleca się soso-

A. Dawkowanie raz dziennie			
Liksisenatyd (Lyxumia®) [32]	Liraglutyd (Victoza®) [33]	Liraglutyd (Saxenda®) ^a [33]	Semaglutyd (Rybelsus®) [35]
<ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa – 10 µg 1 x dziennie przez 14 dni Dawka docelowa – 20 µg 1 x dziennie Iniekcje należy podawać godzinę przed posiłkiem (zaleca się podawanie leku przed tym samym posiłkiem codziennie) W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny bazowej lub pochodnych sulfonilomocznika należy rozważyć redukcję dawki Nie stosować przy eGFR <30 ml/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa – 0,6 mg 1 x dziennie przez min. kolejny 1 tydzień Dawka pośrednia – 1,2 mg 1 x dziennie przez min. kolejny 1 tydzień Maksymalna dawka zalecana – 1,8 mg 1 x dziennie Iniekcje należy podawać o stałej porze dnia, niezależnie od posiłków Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku ze względu na wiek lub czynność nerek 	<ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa – 0,6 mg 1 x dziennie przez min. 1 tydzień Dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,6 mg/dobę w odstępach wynoszących co najmniej tydzień aż do dawki wynoszącej 3 mg raz na dobę Dawki pośrednie: 1,2 mg 1 x dziennie przez min. kolejny 1 tydzień (1,8 mg i 2,4 mg przez kolejne 2 tygodnie) Maksymalna dawka zalecana – 3 mg 1 x dziennie Iniekcje należy podawać o stałej porze dnia, niezależnie od posiłków Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku ze względu na wiek lub czynność nerek 	<p>FORMA DOUSTNA</p> <ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa 3 mg 1 x dziennie przez 4 tygodnie Sugerowana dawka podtrzymująca – 7 mg 1 x dziennie Maksymalna dawka – 14 mg 1 x dziennie Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku w zależności od wieku, czynności wątroby czy nerek, nie zaleca się jednak stosowania w schyłkowej CKD
B. Dawkowanie raz w tygodniu			
Ekseenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon®) [31]	Semaglutyd (Ozempic®) [34]	Dulaglutyd (Trulicity®) [36]	
<ul style="list-style-type: none"> Zalecana dawka – 2 mg 1 x na tydzień W razie konieczności zmiany dnia podania leku należy zachować co najmniej 3 doby odstępu od ostatniej dawki Nie stosować przy eGFR <30 ml/min/1,73 m² Brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku podeszłym 	<ul style="list-style-type: none"> Dawka początkowa 0,25 mg 1 x na tydzień Dawkę można co 4 tygodnie podwajać do dawki maksymalnej 2 mg^b 1 x na tydzień Dawka początkowa nie powinna być dawką podtrzymującą Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku w zależności od wieku, czynności wątroby czy nerek, nie zaleca się jednak stosowania w schyłkowej CKD 	<ul style="list-style-type: none"> W monoterapii 0,75 mg 1 x na tydzień W terapii skojarzonej sugeruje się dawkę 1,5 mg 1 x na tydzień Dawkę leku można zwiększać o kolejne 1,5 mg (czyli odpowiednio do 3 mg 1 x na tydzień i maksymalnie do 4,5 mg 1 x na tydzień) z zachowaniem 4-tygodniowych odstępów Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku w zależności od wieku, czynności wątroby czy nerek, nie zaleca się jednak stosowania w schyłkowej CKD 	

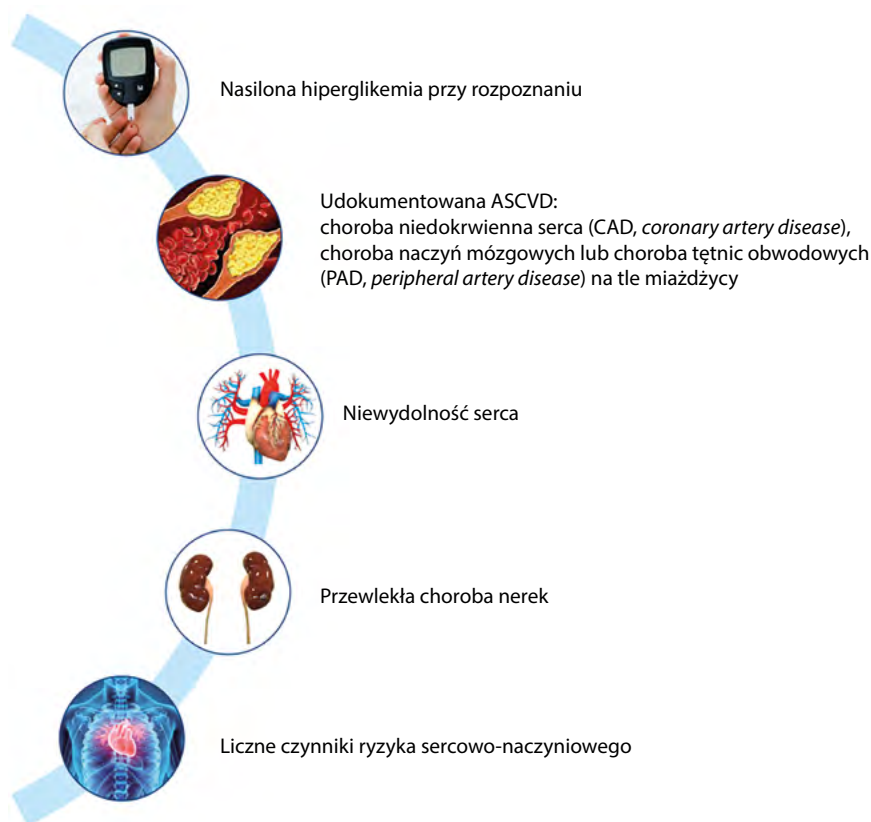
Rycina 2. Podstawowe schematy dawkowania analogów GLP-1 dostępnych aktualnie na polskim rynku (opracowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [31–36])

^aProdukt leczniczy Saxenda® jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała; ^bw Polsce dostępna dawka 1 mg
Skróty: CKD (*chronic kidney disease*), przewlekła choroba nerek; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego

wanie analogu GLP-1 lub flozyny w skojarzeniu z metforminą, czyli terapię dwulekową, od rozpoznania T2DM [40, 41], a korzystny profil kardiologiczny leku każe sięgnąć po daną cząsteczkę w pierwszej kolejności. Z kardiologicznego punktu widzenia przesłanką do wdrożenia konkretnego leku przeciwhiperlipidemicznego jest możliwość redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zgonu. Należy podkreślić, że w tym zakresie zastosowanie analogów GLP-1 (preferencyjnie w przypadku pacjentów z udarem mózgu w wywiadzie) albo flozyn

(preferencyjnie w przypadku współistnienia CKD lub HF) ma siłę i klasę zaleceń:

- na etapie pierwszego kroku planowaniu schematu leczenia farmakologicznego IA dla pacjentów z CVD oraz IIb dla pacjentów ze współistniejącymi uszkodzeniami narządowymi związanymi z DM (retinopatia, nefropatia lub neuropatia);
- na etapie drugiego kroku planowania schematu leczenia farmakologicznego, jeśli wcześniej nie zostały wdrożone — IA [12].



Rycina 3. Wskazania do rozpoczęcia farmakoterapii w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 od terapii skojarzonej według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [40]

Wskazania do stosowania analogów GLP-1 zostały przedstawione również w wytycznych kardiologicznych ESC (*European Society of Cardiology*)/EASD z 2019 roku dotyczących leczenia DM i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wytyczne te zalecają liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd nawet w pierwszej linii leczenia u chorych z T2DM i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonych wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wiek 55 lat, zwężenie tętnic wieńcowych, szyjnej wewnętrznej lub tętnic kończyny dolnej ponad 50% lub przerost lewej komory serca) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (I/A), niezależnie od wartości HbA1C [43]. Wytyczne te jako pierwsze wskazywały na możliwość zastosowania analogów GLP-1 oraz flozyn (SGLT2i) nawet przed zastosowaniem metforminy jako podstawy leczenia DM, choć podejście to może być postrzegane jako kontrowersyjne, również w kontekście interpretacji zapisów rejestracyjnych tych grup leków.

Wpływ analogów GLP-1 na rokowanie sercowo-naczyniowe

Dość istotne różnice w budowie poszczególnych leków zaliczanych do grupy GLP-1RA sugerują, że o ile główny efekt działania, wynikający z aktywacji receptorów dla

białka GLP-1, jest zapewne wspólny, to z ekstrapolacją wyników badań dotyczących jednej cząsteczki na wszystkie pozostałe należy być ostrożnym. To asekuracyjne założenie znalazło już potwierdzenie w badaniach dotyczących wpływu poszczególnych agonistów receptora GLP-1 na typowe dla badań dotyczących DM punkty końcowe. W kontekście redukcji wartości HbA1c liraglutyd okazał się skuteczniejszym lekiem od eksenatydu w toku badań LEAD-6 i DURATION-6, od liksisenatydu w badaniu LIRA-LIXI oraz wykazał podobne działanie do dulaglutytu podczas badania AWARD-6 [44–46]. W badaniach AWARD-6 oraz DURATION-6 stosowanie liraglutytu wiązało się także z istotnie większą redukcją masy ciała w porównaniu z odpowiednio: dulaglutydem oraz eksenatydem [45, 46]. W programie badań klinicznych III fazy SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) badano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutytu zarówno w porównaniu z lekami podawanymi doustnie, jak i z podawanymi podskórnymi [47–56]. Na program ten złożyło się 16 międzynarodowych badań klinicznych, w których semaglutyd porównano z placebo (SUSTAIN 1, 5, 6, 9, FLOW), sitagliptyną (SUSTAIN 2, SUSTAIN JP, SUSTAIN China), dulaglutydem (SUSTAIN 7), kanagliflozyną (SUSTAIN 8), liraglutydem (SUSTAIN 10), semaglutydem 2 mg (SUSTAIN Forte), eksenatydem (SUSTAIN 3) i insuliną (SUSTAIN 4, 11). W większości powyższych badań (SUSTAIN 1–5, 7–10)

pierwszorzędowym i drugorzędowym potwierdzającym punktem końcowym były odpowiednio: zmiana poziomu wartości HbA1C oraz redukcja masy ciała w 26. lub 52. tygodniu względem czasu wyjściowego. Wyniki powyższych badań wykazały, że semaglutyd w dawce 1 mg odznacza się najwyższą skutecznością w kontekście redukcji HbA1c oraz redukcji masy ciała w stosunku do wszystkich komparatorów [47–56]. W toku badania SUSTAIN-7 semaglutyd okazał się skuteczniejszy również od dulaglutynu, zarówno w kontekście redukcji HbA1c, odetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c, jak i redukcji masy ciała [53], podobnie w stosunku do kanagliflozyny w badaniu SUSTAIN 8 [54]. Efekty doustnego stosowania semaglutynu badano w porównaniu z lekami podawanymi doustnie, jak i podskórnie w programie badań klinicznych III fazy: PIONEER (*Peptide Innovation for Early diabetes Treatment*). Na program ten złożyło się 10 badań międzynarodowych: PIONEER 1–8 [57–64] oraz dwa badania japońskie: PIONEER 9 i 10. Do powyższego programu rekrutowano pacjentów z T2DM o różnej długości historii choroby, stosujących różne terapie podstawowe i reprezentujących szerokie spektrum pacjentów, w tym chorych z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek. W badaniach tych semaglutyd podawany doustnie porównano z placebo (PIONEER 1, 4, 5, 6 i 8) [57, 60–62, 64], z empagliflozyną w dawce 25 mg (PIONEER 2) [57], sitagliptyną 100 mg (PIONEER 3 i 7) [59, 63], z liraglutylem w dawkach 1,8 mg (PIONEER 4) [60] i 0,9 mg (PIONEER 9) i dulaglutylem w dawce 0,75 mg (PIONEER 10). W większości badań, z wyjątkiem PIONEER 6, 7 i 10, pierwszorzędowym i drugorzędowym potwierdzającym punktem końcowym były odpowiednio: zmiana poziomu HbA1C oraz redukcja masy ciała w 26. tygodniu względem czasu wyjściowego. W toku przeprowadzonych badań w ramach programu PIONEER doustny semaglutyd w dawkach 7 i 14 mg wykazał najwyższą skuteczność w kontekście redukcji HbA1c w stosunku do wszystkich komparatorów, w tym do wszystkich dotychczas stosowanych w terapii T2DM leków doustnych [57–64]. Zaobserwowano również korzystny wpływ na drugorzędowy punkt końcowy dotyczący redukcji masy ciała, gdzie semaglutyd podawany doustnie (dawki 7 i 14 mg) okazał się również najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. W badaniu PIONEER 2 redukcja masy ciała osiągnięta podczas stosowania doustnego semaglutynu była podobna jak podczas stosowania empagliflozyny (ETD — 0,1 kg [$P = 0,76$] w 26. tygodniu i 0,2 kg [$P = 0,62$] w 52. tygodniu), należy jednak pamiętać, że zastosowana była empagliflozyna w dawce 25 mg, niedostępnej w Polsce [58]. W programie PIONEER zaobserwowano także poprawę w kontekście innych składowych ryzyka kardiometabolicznego, takich jak: wartości ciśnienia tętniczego, parametrów gospodarki lipidowej czy redukcji stężenia hsCRP [39, 57–64]. Zainteresowanie kardiologów powinny budzić jednak przede wszystkim wyniki badań dotyczących wpływu omawianych cząsteczek na twarde punkty końcowe związane z incydentami sercowo-naczyniowymi. Z tego punktu widzenia, w całej

grupie GLP-1RA znaczenie mają jedynie analogi GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd). Pochodne eksendyny 4 (eksenatyd, liksisenatyd), charakteryzujące się słabszym efektem metabolicznym, nie wykazały korzystnego wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [65, 66].

W badaniu ELIXA oceniono wpływ liksisenatytu na rokowanie sercowo-naczyniowe pacjentów z T2DM, po przebytych zawałach mięśnia sercowego [65]. Do badania włączono ponad 6 tysięcy pacjentów, mediana obserwacji wynosiła 25 miesięcy, a pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja związana z niestabilną chorobą wieńcową (MACE, *major adverse cardiovascular events*). Nie wykazano, aby stosowanie liksisenatytu wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia MACE niż obserwowane w grupie placebo (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 1,02; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,89–1,17). W badaniu nie wykazano wyższości liksisenatytu nad standardowym postępowaniem w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z T2DM (wartość P dla analizy *superiority* 0,081), nie wykazano jednak również, aby leczenie było w tym zakresie szkodliwe (wartość P dla analizy *noninferiority* $<0,001$) [65]. Warto w tym miejscu przypomnieć, że analiza *noninferiority* w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego jest standardową analizą w przypadku nowych leków w terapii DM.

Podobnych wniosków jak w przypadku liksisenatytu dostarczyło badanie EXCEL dotyczące eksenatytu. Do badania zakwalifikowano blisko 15 tysięcy pacjentów z DM, spośród których 73% miało już wcześniej rozpoznaną chorobę układu sercowo-naczyniowego [66]. Mediana obserwacji wynosiła 3,2 roku. Główny punkt końcowy zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Stosowanie eksenatytu w porównaniu z placebo, jako uzupełnienie standardowej terapii T2DM, nie wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia MACE (HR 0,91; 95% CI, 0,83–1,00; $P <0,001$ dla analizy *noninferiority*; $P = 0,06$ dla analizy *superiority*) [66].

Przełomowe w tym aspekcie okazały się badania SUSTAIN 6, LEADER i REWIND [52, 67, 68].

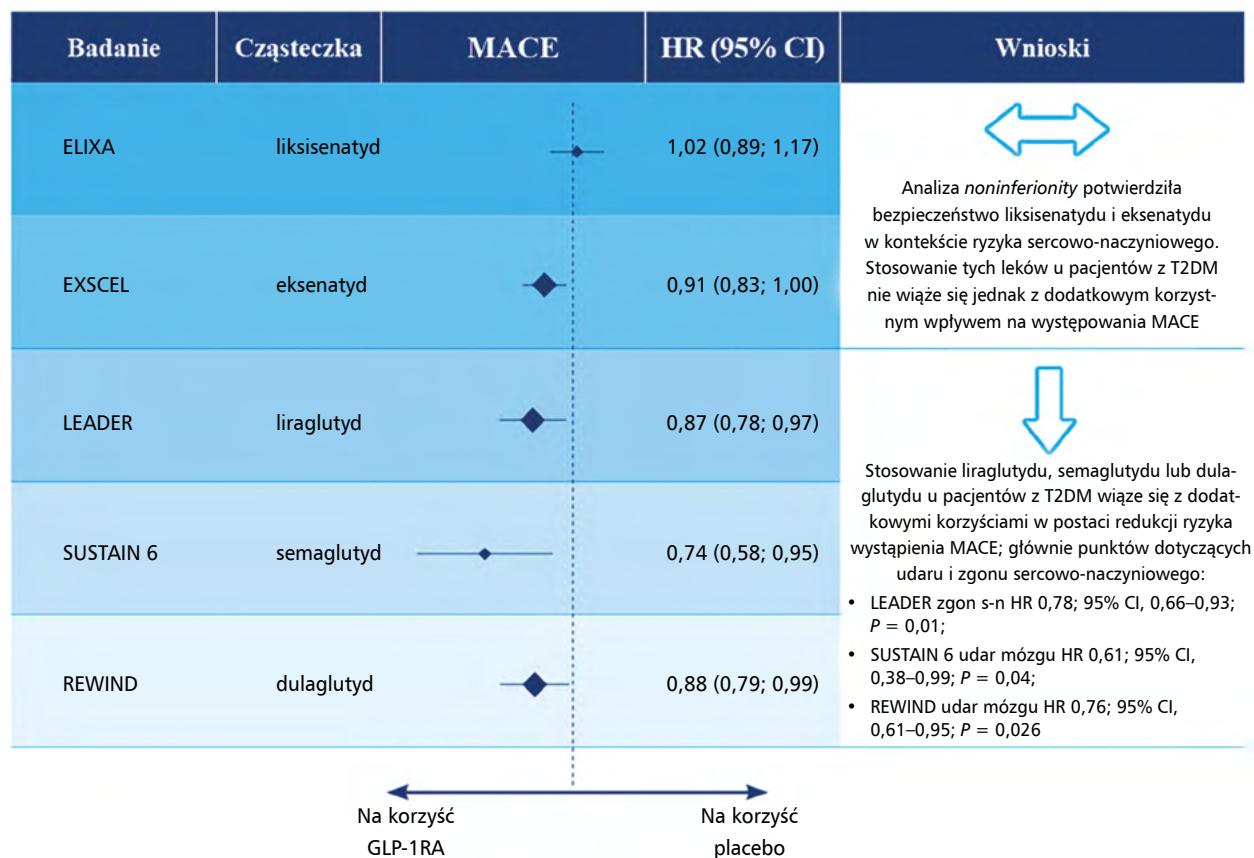
Do badania LEADER zakwalifikowano ponad 9 tysięcy pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Czas obserwacji wynosił blisko 4 lata. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu niezakończony zgonem i niezakończony zgonem zawał serca (trypunktowy MACE) [67]. Stosowanie liraglutynu wiązało się z istotną 13-procentową redukcją ryzyka wystąpienia MACE (HR 0,87; 95% CI, 0,78–0,97; $P <0,001$ dla analizy *noninferiority*; $P = 0,01$ dla analizy *superiority*). Po raz pierwszy stosowanie analogu GLP-1 okazało się być skuteczniejsze niż placebo w kontekście redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [67]. W badaniu SUSTAIN 6 stosowanie semaglutynu (iniekcja raz w tygodniu) u pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem

sercowo-naczyniowym również okazało się skuteczniejsze od placebo w kontekście wpływu na rokowanie sercowo-naczyniowe [52]. Uzyskana istotna, 26-procentowa, redukcja ryzyka wystąpienia MACE (HR 0,74; 95% CI, 0,58–0,95; $P < 0,001$ dla analizy *noninferiority*) wynikała przede wszystkim z redukcji ryzyka wystąpienia udaru mózgu (HR 0,61; 95% CI, 0,38–0,99; $P = 0,04$). W grupie leczonej semaglutydem obserwowano także mniej zawałów serca, różnica jednak nie była istotna statystycznie [52]. Trwają również badania nad doustną formą semaglutydu (badanie SOUL; clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326), których celem jest potwierdzenie równie korzystnego profilu działania na układ sercowo-naczyniowy, jaki został już dowiedziony w przypadku jego formy iniekcyjnej. Do tej pory przeprowadzone zostało badanie przedrejestracyjne PIONEER 6 dotyczące oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego doustnego semaglutydu (14 mg vs. placebo) [62]. Pierwszorzędnym punktem końcowym był trzypunktowy MACE. W badaniu tym doustny semaglutyd nie ustępował bezpieczeństwu stosowania placebo i chociaż wartość współczynnika ryzyka (HR 0,79; 95% CI, 0,57–1,11) dla tego leku była podobna jak semaglutydu stosowanego podskórnie w badaniu SUSTAIN 6 (HR 0,74;

95% CI, 0,58–0,95), nie zdołano udowodnić przewagi leku nad placebo. Podczas doustnego stosowania semaglutydu stwierdzono jednak 51-procentową znamiennej statystycznie redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,49; 95% CI, 0,27–0,92) oraz znamiennej statystycznie redukcję zgonu z dowolnej przyczyny o 49% (HR 0,51; 95% CI, 0,31–0,84) [62, 39].

Wreszcie w badaniu REWIND porównywano wpływ dulaglutydu i placebo na rokowanie sercowo-naczyniowe ponad 9 tysięcy pacjentów z T2DM w wcześniej rozpoznanej chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [68]. Mediana obserwacji wynosiła blisko 5,5 roku, pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jak w poprzednio cytowanych badaniach. Stosowanie dulaglutydu w porównaniu do placebo pozwoliło na uzyskanie istotnej, 12-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia MACE (HR 0,88; 95% CI, 0,79–0,99; $P = 0,026$) [68]. Główne wyniki omawianych powyżej badań przedstawiono na **rycynie 4**.

Podsumowując, spośród obecnie dostępnych na rynku analogów GLP-1: liraglutyd, semaglutyd oraz dulaglutyd posiadają badania klinicznie dowodzące ich wyższości nad placebo w kontekście redukcji ryzyka wystąpienia MACE



Rycina 4. Główne wyniki badań CVOT z udziałem analogów GLP-1 [51, 64–67]

Skróty: CI (*confidence interval*), przedział ufności; CVOT, *Cardiovascular Outcome Trials*; GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), analogi glukagonopodobnego peptydu-1; GLP-1RA (*GLP-1 receptor agonists*), agoniści receptora GLP; HR (*hazard ratio*), hazard względny; MACE (*major adverse cardiovascular events*), istotne incydenty sercowo-naczyniowe; T2DM (*type 2 diabetes mellitus*), cukrzyca typu 2

u pacjentów z T2DM i rozpoznaną ASCVD lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA ANALOGÓW GLP-1

Obawa kardiologów przed działaniami niepożądanymi powyższych leków oraz przeświadczenie, że o ich wdrożeniu powinien decydować diabetolog, może wpłynąć na opóźnienie we wdrożeniu opisanych opcji terapeutycznych. Z tego powodu należy wyraźnie podkreślić, iż z samego mechanizmu działania omawianej grupy leków wynika, że stosowanie analogów GLP-1 jest obciążone bardzo niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. W przeprowadzonych dotychczas badaniach hipoglikemia występowała jedynie u pacjentów stosujących jednocześnie insulinoterapię i/lub pochodne sulfonylomocznika. Z tego względu zaleca się ostrożność w tych przypadkach oraz weryfikację dawki insuliny i/lub pochodnej sulfonylomocznika [33–36]. W większości przypadków konieczne jest stopniowe obniżenie dawki insuliny i/lub pochodnej sulfonylomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Do najczęstszych, chociaż wciąż rzadkich i zwykle przejściowych, działań niepożądanych zalicza się dolegliwości żołądkowo-jelitowe. W większości przypadków są to mdłości, wymioty i biegunka. Zazwyczaj są one najbardziej nasilone podczas rozpoczynania leczenia oraz w momencie zwiększania dawki. Nudności zgłasza się zwykle u 25% pacjentów, a wymioty i biegunkę u około 10% osób leczonych analogami GLP-1. U większości pacjentów są to krótkie epizody, które ustępują w ciągu kilku dni samoistnie, nawet przy kontynuacji leczenia [13, 69]. Należy poinformować pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych oraz poinstruować o konieczności reagowania na pierwsze uczucie sytości oraz o konieczności spożywania mniejszych objętościowo posiłków. W większości przypadków przyczynia się to do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych oraz wzrostu zadowolenia z leczenia [13, 69]. Podobnie jak w przypadku każdego leku podawanego w postaci iniekcji możliwe są też odczyny w miejscu wkłucia. Wśród istotnych, chociaż rzadkich działań niepożądanych, wymienić należy kamice żółciową i zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz ostre zapalenie trzustki. Ogólnie profil bezpieczeństwa i tolerancji analogów GLP-1 są jednak bardzo dobre, a czynność nerek (można stosować u pacjentów do eGFR >15 ml/min/1,73 m²) nie wpływa na dawkowanie trzech najważniejszych z kardiologicznego punktu widzenia: liraglutytu, semaglutytu i dulaglutytu. Podobnie w przypadku zaburzeń czynności wątroby czy podeszłego wieku pacjentów nie ma potrzeby redukcji dawki [33–36]. Profil tolerancji doustnego semaglutytu pokrywa się z profilem tolerancji całej klasy analogów GLP-1. Najczęstszymi obserwowanymi objawami niepożądanymi były dolegliwości żołądkowo-jelitowe, głównie nudności i biegunka. Podobnie profil bezpieczeń-

stwa pokrywa się z profilem bezpieczeństwa pozostałych leków tej grupy [35, 39].

Dodatkowego komentarza wymaga wpływ analogów GLP-1 na częstość rytmu serca (HR, *heart rate*). Obserwowany wzrost HR jest niewielki (o kilka uderzeń na minutę), dotychczas nie zaobserwowano również jego negatywnych efektów w zakresie rokowania sercowo-naczyniowego pacjentów z T2DM, niemniej jednak uważa się, iż utrzymujący się wzrost HR może potencjalnie negatywnie wpłynąć na rokowania pacjentów ze współistniejącą HF [70]. Kardiolog włączający do leczenia pacjenta z T2DM analog GLP-1 powinien być świadomy potencjalnego wpływu nowego leku na HR i rozważyć zasadność adekwatnej modyfikacji schematu leczenia.

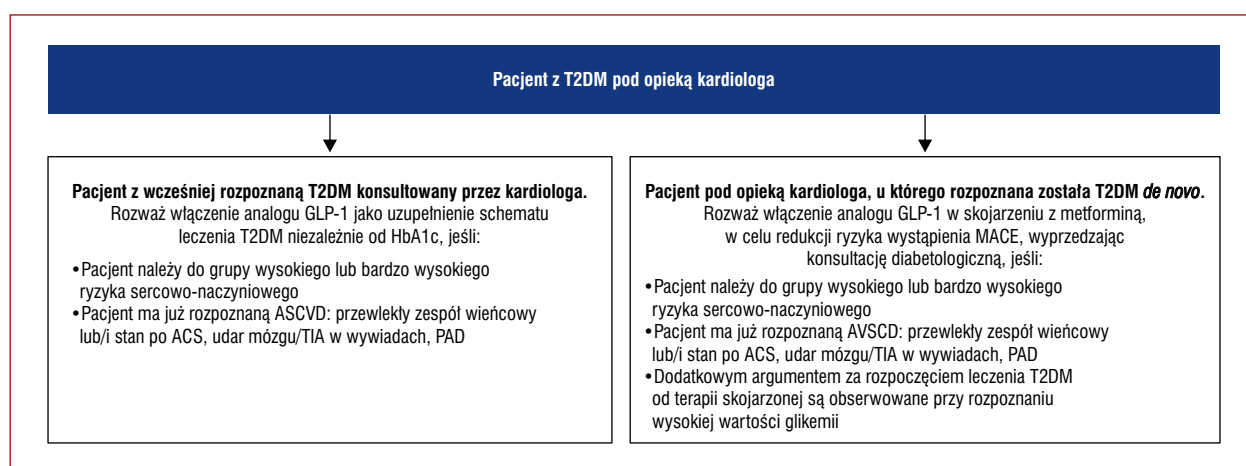
ROLA KARDIOLOGA W LECZENIU PACJENTA Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Według aktualnych wytycznych PTD „konieczne jest także współdziałanie specjalistów z pokrewnych dziedzin ze względu na multidyscyplinarny charakter późnych powikłań DM i schorzeń współistniejących” [40]. Zalecenie to formalnie ma kategorię B, nie ulega jednak wątpliwości, że pacjent kardiologiczny jest często pacjentem diabetologicznym i na odwrót. W Polsce brakuje dokładnych danych na temat częstości stosowania analogów GLP-1 przez przedstawicieli poszczególnych specjalizacji, autorzy niniejszego opracowania funkcjonują jednak w przeświadczeniu, że nie są to wciąż leki stosowane tak często, jak sugerują wytyczne — zarówno diabetologiczne, jak i kardiologiczne. Z całą pewnością jedną z barier może być cena omawianych leków. Warto jednak pamiętać, że problem ten dotyczy wielu nowych cząsteczek, a lekarze nie powinni *a priori* zakładać, że pacjent zrezygnuje z zastosowania danego leku z przyczyn ekonomicznych. Zalecenia klasy IA obligują lekarzy w zasadzie przynajmniej do poinformowania pacjenta o istnieniu danej opcji terapeutycznej, o związanych z jej zastosowaniem korzyściach, bilansem ryzyka oraz o kosztach. Powinno to również dotyczyć porównania korzyści sercowo-naczyniowych oraz działań niepożądanych dwóch najdoskonalszych dzisiaj klas leków przeciwhiperglykemicznych: analogów GLP-1 i flozyn.

Kolejną potencjalną barierą może być forma podania leku — iniekcja podskórna. Warto jednak w tym kontekście zauważyć, że analogi GLP-1 można stosować raz dziennie (liraglutyd) lub raz na tydzień (semaglutyd lub dulaglutyd), co oznacza, że liczba wkłuć jest potencjalnie znacznie mniejsza niż w przypadku insulinoterapii. Ponadto w ostatnim czasie na rynku pojawiła się wspomniana doustna forma semaglutytu, która umożliwia stosowanie tego analogu GLP-1 w formie tabletki (raz dziennie). Nowa forma leku wymaga zachowania pewnego rygoru w jej przyjmowaniu, jednak warunek ten jest dobrze znany wielu pacjentom, leczonym chociażby z powodu niedoczynności tarczycy (ryc. 5).



Rycina 5. Zasady stosowania semaglutynu w formie doustnej [35]



Rycina 6. Algorytm wspierający decyzję o włączeniu analogu GLP-a przez kardiologa u pacjenta z cukrzycą typu 2

Skróty: ACS (*acute coronary syndrome*), ostry zespół wieńcowy; ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*), choroba serca o podłożu miażdżycowym; GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), analogi glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c (*glycated hemoglobin*), hemoglobina glikowana; MACE (*major adverse cardiovascular events*), istotne incydenty sercowo-naczyniowe; PAD (*peripheral artery disease*), choroba tętnic obwodowych; T2DM (*type 2 diabetes mellitus*), cukrzyca typu 2; TIA (*transient ischemic attack*), przemijający atak niedokrwienny

Na przełomie 2019 i 2020 roku w USA przeprowadzono, na podstawie danych z elektronicznej dokumentacji medycznej, retrospektywne badanie IGNITE (*InvestiGating New InitiaTors on oral semaglutidE in routine clinical practise*) w celu oceny przełożenia wyników badań klinicznych doustnej formy semaglutynu na jego zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [71]. Wyniki tego badania wskazują, że w USA terapię doustnym semaglutynem zlecieli w 66% (łącznie 516 pacjentom z 782 włączonych do badania) lekarze podstawowej opieki zdrowotnej. Autorzy badania zauważyli również, że stosowane są głównie dawki podstawowe, bez ich następowego zwiększania (37% pacjentów otrzymało receptę tylko na początkową dawkę 3 mg) [71]. Wskazuje to na konieczność dalszej edukacji środowiska medycznego oraz silniejszego zaangażowania kardiologów w pomoc lekarzom podstawowej

opieki zdrowotnej w zakresie kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z T2DM.

Mając na uwadze dowiedzione w badaniach klinicznych korzyści kardiometaboliczne związane ze stosowaniem analogów GLP-1, autorzy niniejszego artykułu opracowali praktyczny algorytm podejmowania decyzji o włączeniu leku z omawianej grupy choremu z T2DM. Algorytm przedstawiony jest na **rycinie 6**.

W opinii autorów niniejszego dokumentu swoistą „kropką nad i” w tym temacie są wyniki metaanalizy badań CVOT z udziałem analogów GLP-1, przeprowadzonej przez Sattara i wsp. [72]. Warto przypomnieć, że konstrukcja badań CVOT zakładała porównanie efektów nowego leku z najlepszą wówczas dostępną opcją terapeutyczną bez zastosowania tego leku. W metaanalizie tej wykazano, iż stosowanie analogów GLP-1 pozwala

na 14-procentową redukcję wystąpienia MACE (HR 0,86; 95% CI, 0,80–0,93; $P < 0,0001$), 12-procentową redukcję całkowitej śmiertelności (HR 0,88; 95% CI, 0,82–0,94; $P = 0,0001$), 11-procentową redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu HF (HR 0,89; 95% CI, 0,82–0,98; $P = 0,013$) oraz 21-procentową redukcję ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego badań (HR 0,79; 95% CI, 0,73–0,87; $P < 0,0001$) [51]. Cytowana metaanaliza potwierdza również bardzo dobry profil bezpieczeństwa omawianej grupy leków — autorzy nie zaobserwowali bowiem, analizując wyniki ponad 60 tysięcy pacjentów, aby stosowanie analogów GLP-1 wiązało się z istotnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, retinopatii czy działań niepożądanych ze strony trzustki [72].

PODSUMOWANIE

Analogi GLP-1 stanowią cenną grupę leków o dowiedzionej skuteczności w terapii T2DM. Według aktualnych wytycznych międzynarodowych i polskich są to jedne z pierwszych grup leków, obok SGLT2i, po które należy sięgać, układając schemat farmakoterapii T2DM. Za ich częstszym niż obecnie stosowaniem przemawia nie tylko potwierdzona skuteczność w poprawie wyrównania metabolicznego, wyrażona przede wszystkim skuteczną redukcją HbA1c, ale także bardzo korzystny u większości pacjentów z T2DM efekt w postaci redukcji masy ciała. Przesłanki te są decydujące, jeśli schemat farmakoterapii DM układu lub modyfikuje diabetolog. Trzy, spośród dostępnych na rynku polskim, analogi GLP-1 mogą jednak również stanowić cenne narzędzie terapeutyczne w rękach kardiologów. Aktualne wytyczne kardiologiczne wyraźnie wskazują na analogi GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd) jako leki o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z T2DM i rozpoznaną już chorobą naczyń tętniczych na tle miażdżycy lub cechujących się wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tej grupie pacjentów, z kardiologicznego punktu widzenia, włączenie analogów GLP-1 nie wymaga dodatkowych przesłanek diabetologicznych, tym bardziej że leki te, poza wspomnianym korzystnym wpływem na HbA1c i masę ciała, wykazują korzystny wpływ na kardiometaboliczne czynniki ryzyka: ciśnienie skurczowe, poprawę profilu lipidowego czy redukcję białka hsCRP. Jedynie nie do końca korzystny wpływ na podwyższenie częstości akcji serca wymaga indywidualnej oceny i obserwacji kardiologa, ewentualnie wdrożenia odpowiednich modyfikacji farmakoterapii. W praktyce więc, prawie każdy pacjent z T2DM po zawale mięśnia sercowego lub z rozpoznaniem stabilnym zespołem wieńcowym, po przebytych udarze mózgu lub TIA, z udokumentowaną chorobą tętnic obwodowych albo całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oszacowanym jako wysokie, powinien otrzymać propozycję uzupełnienia schematu leczenia o analog GLP-1. Nową opcją, o której warto tu wspomnieć, jest doustna postać semaglutylu, której obecność na polskim rynku daje szansę na przełamanie

oporu pacjenta do iniekcji i wczesne włączenie terapii, która w przebiegu T2DM nie tylko skutecznie wyrówna glikemię i zredukuje masę ciała, ale również korzystnie wpłynie na kardiometaboliczne czynniki ryzyka i może poprawić przestrzeganie zaleceń. Leki z grupy GLP-1RA ze względu na siłę działania normoglikemizującego i cenne właściwości ochronne wobec układu krążenia powinny być rozpatrywane jako pierwszy krok eskalacji terapii hipoglikemizującej u pacjentów, u których tradycyjne leki doustne nie są wystarczająco skuteczne. Istotne dla szerszego stosowania tej wartościowej terapii będzie rozszerzenie kryteriów refundacyjnych NFZ. Obecne kryteria refundacyjne w istotny sposób ograniczają dostępność do nowoczesnej terapii dla wielu chorych, zakładają zarówno warunek HbA1c, jak i BMI. W tekście autorzy starają się jednak dowieść, że z kardiologicznego punktu widzenia podstawowym argumentem za włączeniem do terapii analogów GLP-1 jest nie wartość HbA1c, nie BMI, ale właśnie ryzyko sercowo-naczyniowe.

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STOSOWANIA ANALOGÓW GLP-1

- W badaniach klinicznych II fazy wykazano, że odsetek raportowanych działań niepożądanych spada w przypadku rozpoczęcia leczenia od mniejszych dawek. Z tego względu zaleca się **rozpocząć leczenie od najmniejszej zarejestrowanej dawki** (w dalszej kolejności dawkę **należy zwiększyć** zgodnie z określonymi dla danego leku zaleceniami).
- W przypadku pacjenta nieleczzonego wcześniej analogów GLP-1 zaleca się **poinformowanie o możliwych działaniach niepożądanych** oraz poinstruowanie o **konieczności redukcji objętości posiłków** i zwracanie uwagi **na pierwsze uczucie sytości**.
- W przypadku **doustnego semaglutylu** należy poinformować pacjenta o konieczności przyjęcia leku w pierwszej kolejności po przebudzeniu (**na czczo**), popiciu **niewielką ilością wody** (max. 120 ml) i przyjęciu kolejnego leku czy posiłku **30 minut później**.
- W przypadku zastosowania analogu GLP-1 w **formie iniekcyjnej** lek podawany powinien być w okolicy brzucha, uda lub ramienia, **o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków**.
- W przypadku stosowania analogu GLP-1 w skojarzeniu z **metforminą** i/lub **flozyną** lub **tiazolidynodionem** dotychczasowe dawki wymienionych leków mogą pozostać niezmienione.
- W przypadku stosowania analogu GLP-1 w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną **należy rozważyć stopniową redukcję dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny do odstawienia włącznie w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i uproszczenia terapii**.
- **Nie ma konieczności dostosowywania dawki** analogu GLP-1 w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi **zaburzeniami czynno-**

ści nerek (eGFR >15 ml/min/1,73 m²), zaburzeniami czynności wątroby i w podeszłym wieku.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Choroby serca o podłożu miażdżycowym są najczęściej występującymi chorobami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z T2DM.
- Przeprowadzone badania pokazują również, że powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną niepełnosprawności i zgonów i mogą pojawić się już na bardzo wczesnym etapie T2DM.
- Patrząc na wyniki wielu badań przeprowadzonych na przestrzeni kilku lat, gdzie zastosowanie odpowiedniej terapii na wczesnym etapie leczenia spowolniło powikłania T2DM, możemy realnie wpłynąć na rokowania pacjentów z T2DM.
- W sytuacji, gdy od początku farmakoterapii T2DM decydujemy się na terapię skojarzoną, drugi lek przeciwhiperlikemiczny powinien mieć udowodniony korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Zarówno wytyczne polskie, jak i aktualne wytyczne ADA wskazują, iż wyboru w tym zakresie należy dokonać pomiędzy analogami GLP-1 a inhibitorami SGLT-2 (flozynami).
- Leki z grupy GLP-1RA ze względu na siłę działania normoglikemizującego i cenne właściwości ochronne wobec układu krążenia powinny być rozpatrywane jako pierwszy krok eskalacji terapii hipoglikemizującej u pacjentów, u których tradycyjne leki doustne nie są wystarczająco skuteczne.
- Niniejsza opinia ma na celu określenie roli, jaką w konstrukcji schematu farmakoterapii T2DM może pełnić kardiolog.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: MW — NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; IGG — NovoNordisk; AM — NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Elli Lilly; KJF — Adamed, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, Servier, Viatrix; BWK — Adamed, Bausch Health, Bayer, Biofarm, Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon Richter, Krka, Pfizer, Sandoz, Servier, USP Zdrowie; MB — Adamed, Aurovitas Pharma, Bausch Health, Bayer, Biofarm, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon Richter, Krka, Merck, MSD, Pfizer, Polfarmex, Ranbaxy, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatrix, Zentiva; FMS — brak konfliktu interesów; JDK — NovoNordisk, Servier, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; MG — Eli Lilly, NovoNordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; GD — NovoNordisk, Lilly, Sanofi.

Piśmiennictwo

1. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008; 26(2): 77–82, doi: 10.2337/diaclin.26.2.77.
2. IDF Diabetes Atlas 10th edition. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (June 21, 2022).

3. Główny Urząd Statystyczny, Statystyka przyczyn zgonów. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/> (June 21, 2022).
4. Shah S, Feher M, McGovern A, et al. Diabetic retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: Prevalence and predictors of progression; a national primary network study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 175: 108776, doi: 10.1016/j.diabres.2021.108776, indexed in Pubmed: 33753173.
5. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 164–176, doi: 10.2337/diacare.28.1.164, indexed in Pubmed: 15616252.
6. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20(5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226–1240, doi: 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2, indexed in Pubmed: 25299279.
7. Tavares CA, Wajchjensberg BL, Rochitte C, et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60(2): 143–151, doi: 10.1590/2359-3997000000170, indexed in Pubmed: 27191049.
8. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P, et al. Treatment of diabetes in people with heart failure. *Can J Diabetes*. 2018; 42(Suppl 1): S196–S200, doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.026, indexed in Pubmed: 29650096.
9. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res*. 2016; 118(11): 1771–1785, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306884, indexed in Pubmed: 27230641.
10. Laakso M, Kuusisto J. *International Congress Series*. 2007; 1303: 65–69.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484, indexed in Pubmed: 34458905.
12. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE and Ildr mice by a Mechanism that includes inflammatory pathways. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3(6): 844–857, doi: 10.1016/j.jacbs.2018.09.004, indexed in Pubmed: 30623143.
13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*. 2021; 46: 101102, doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
14. Scherthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 185, doi: 10.1186/s12933-020-01154-w, indexed in Pubmed: 33097060.
15. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, et al. Diabetic agents, from metformin to SGLT2 inhibitors and glp1 receptor agonists: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(16): 1956–1974, doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.056, indexed in Pubmed: 32327107.
16. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*. 2011; 54(1): 10–18, doi: 10.1007/s00125-010-1896-4, indexed in Pubmed: 20871975.
17. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006; 3(3): 153–165, doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004, indexed in Pubmed: 16517403.
18. 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(9548): 1696–1705, doi: 10.1016/s0140-6736(06)69705-5, indexed in Pubmed: 17098089.
19. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 11–22, doi: 10.1056/NEJMoa1411892, indexed in Pubmed: 26132939.
20. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013; 17(6): 819–837, doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008, indexed in Pubmed: 23684623.
21. Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23(6): 1119–1129, doi: 10.1002/oby.21107, indexed in Pubmed: 25959380.
22. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in

- individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014; 57(4): 781–784, doi: 10.1007/s00125-013-3145-0, indexed in Pubmed: 24362727.
23. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4223–4226, doi: 10.1172/JCI78371, indexed in Pubmed: 25202976.
 24. Bagger JJ, Holst JJ, Hartmann B, et al. Effect of oxyntomodulin, glucagon, GLP-1, and combined glucagon +GLP-1 infusion on food intake, appetite, and resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(12): 4541–4552, doi: 10.1210/jc.2015-2335, indexed in Pubmed: 26445112.
 25. Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998; 101(3): 515–520, doi: 10.1172/JCI990, indexed in Pubmed: 9449682.
 26. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(9): 1242–1251, doi: 10.1111/dom.12932, indexed in Pubmed: 28266779.
 27. Tong J, D'Alessio D. Give the receptor a brake: slowing gastric emptying by GLP-1. *Diabetes*. 2014; 63(2): 407–409, doi: 10.2337/db13-1764, indexed in Pubmed: 24464721.
 28. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016; 64(2): 399–408, doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.038, indexed in Pubmed: 26394161.
 29. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. 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, indexed in Pubmed: 26608256.
 30. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. 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, indexed in Pubmed: 28869249.
 31. Bydureon. Charakterystyka produktu leczniczego.
 32. Lyxumia®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
 33. Victoza®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
 34. Ozempic. Charakterystyka produktu leczniczego.
 35. Rybelsus. Charakterystyka produktu leczniczego.
 36. Trulicity™. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf.
 37. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(5): 407–414, doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.005, indexed in Pubmed: 24694879.
 38. Dhruv UA, Gupta OP. Glucagon like peptide 1 receptor agonists: glycaemic control and beyond. *JCD*. 2016; 4(2): 18–25.
 39. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs*. 2021; 81(9): 1003–1030, doi: 10.1007/s40265-021-01499-w, indexed in Pubmed: 33964002.
 40. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*. 2022; 2(1): 1–134.
 41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2022 Abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2022; 40(1): 10–38, doi: 10.2337/cd22-as01, indexed in Pubmed: 35221470.
 42. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289–1367, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575, indexed in Pubmed: 32860058.
 43. Grant PJ, Cosentino F, Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486, indexed in Pubmed: 31497854.
 44. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, et al. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomised controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016; 39(9): 1501–1509, doi: 10.2337/dc15-2479, indexed in Pubmed: 27311491.
 45. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013; 381(9861): 117–124, doi: 10.1016/s0140-6736(12)61267-7, indexed in Pubmed: 23141817.
 46. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 384(9951): 1349–1357, doi: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4, indexed in Pubmed: 25018121.
 47. Sorli C, Harashima Si, Tsoukas G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(4): 251–260, doi: 10.1016/s2213-8587(17)30013-x, indexed in Pubmed: 28110911.
 48. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(5): 341–354, doi: 10.1016/s2213-8587(17)30092-x, indexed in Pubmed: 28385659.
 49. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. 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(2): 258–266, doi: 10.2337/dc17-0417, indexed in Pubmed: 29246950.
 50. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(5): 355–366, doi: 10.1016/s2213-8587(17)30085-2, indexed in Pubmed: 28344112.
 51. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(6): 2291–2301, doi: 10.1210/jc.2018-00070, indexed in Pubmed: 29688502.
 52. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–1844, doi: 10.1056/NEJMoa1607141, indexed in Pubmed: 27633186.
 53. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. 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(4): 275–286, doi: 10.1016/s2213-8587(18)30024-x, indexed in Pubmed: 29397376.
 54. Lingvay I, Catarig AM, Frias J, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(11): 834–844, doi: 10.1016/s2213-8587(19)30311-0, indexed in Pubmed: 31540867.
 55. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(5): 356–367, doi: 10.1016/s2213-8587(19)30066-x, indexed in Pubmed: 30833170.
 56. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020; 46(2): 100–109, doi: 10.1016/j.diabet.2019.101117, indexed in Pubmed: 31539622.
 57. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(9): 1724–1732, doi: 10.2337/dc19-0749, indexed in Pubmed: 31186300.

58. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019; 42(12): 2272–2281, doi: [10.2337/dc19-0883](https://doi.org/10.2337/dc19-0883), indexed in Pubmed: 31530666.
59. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycosylated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321(15): 1466–1480, doi: [10.1001/jama.2019.2942](https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942), indexed in Pubmed: 30903796.
60. Pratley R, Amod A, Hoff S, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019; 394(10192): 39–50, doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31271-1), indexed in Pubmed: 31186120.
61. Mosenzon O, Blicher T, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(7): 515–527, doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30192-5), indexed in Pubmed: 31189517.
62. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9): 841–851, doi: [10.1056/NEJMoa1901118](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118), indexed in Pubmed: 31185157.
63. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(7): 528–539, doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30194-9), indexed in Pubmed: 31189520.
64. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial. *Diabetes Care*. 2019; 42(12): 2262–2271, doi: [10.2337/dc19-0898](https://doi.org/10.2337/dc19-0898), indexed in Pubmed: 31530667.
65. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247–2257, doi: [10.1056/NEJMoa1509225](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225), indexed in Pubmed: 26630143.
66. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(13): 1228–1239, doi: [10.1056/NEJMoa1612917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917), indexed in Pubmed: 28910237.
67. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/nejmoa1603827](https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827), indexed in Pubmed: 27295427.
68. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3), indexed in Pubmed: 31189511.
69. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(3): 336–347, doi: [10.1111/dom.12824](https://doi.org/10.1111/dom.12824), indexed in Pubmed: 27860132.
70. Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 6, doi: [10.1186/s12933-016-0490-6](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0490-6), indexed in Pubmed: 28086882.
71. Aroda VR, Faurby M, Lophaven S, et al. Insights into the early use of oral semaglutide in routine clinical practice: The IGNITE study. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(9): 2177–2182, doi: [10.1111/dom.14453](https://doi.org/10.1111/dom.14453), indexed in Pubmed: 34060209.
72. Sattar N, Lee M, Kristensen S, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(10): 653–662, doi: [10.1016/s2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00203-5), indexed in Pubmed: 34425083.