

Review

## THE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGUES THERAPY IN THE NON-DIABETIC PATIENTS

Agnieszka Sienicka<sup>1,2\*</sup>, Krzysztof Kubasik<sup>1,3</sup>, Agata Pisula<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Multidisciplinary Hospital Warsaw Miedzylesie, 04-749 Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Wolski Hospital, 01-211 Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, 02-507 Warsaw, Poland

\* Correspondence, e-mail: sienicka.aa@gmail.com

Received: 20.01.2023 / Accepted: 23.02.2023 / Published: 13.03.2023

### ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are a group of hypoglycemic drugs that are used primarily to treat type 2 diabetes both as monotherapy and in combination with other antidiabetic drugs. In contrast to most hypoglycemic drugs, GLP-1 receptor agonists not only do not cause weight gain, but can even lead to weight reduction. This is why they are recently also increasingly used in the treatment of obesity in patients without type 2 diabetes. Current research indicate that liraglutide and semaglutide are effective and safe methods of treatment for overweight and obesity in patients without diabetes. GLP-1 receptor agonists' mechanism of action is related to the incretin system. They lower glucose concentrations by increasing insulin secretion and suppressing glucagon release. Moreover, they cause a retardation of gastric emptying and affect the central nervous system, resulting in a decrease in appetite and stimulation of satiety. In addition, a rising number of research studies show that GLP-1 receptor agonists may also have beneficial effects in the treatment of other conditions, such as nervous and cardiovascular diseases, metabolic diseases or endocrine disorders. Due to the new findings, even more research should be carried out to further investigate and describe the multidirectional effects of these drugs.

**KEYWORDS:** GLP-1 agonists, diabetes, obesity, liraglutide, semaglutide.

Article is published under the CC BY license.

### 1. Wstęp

Agoniści ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) to grupa leków hipoglikemizujących zawdzięczających swoje działanie wpływowi na układ inkretynowy [1]. Agoniści receptora GLP-1 działają w sposób analogiczny do endogennie wytwarzanego w jelitach GLP-1, zwiększając sekrecję insuliny jako odpowiedź na posiłek bogaty w węglowodany. Co więcej ich mechanizm działania obejmuje sekrecję glukagonu przez komórki  $\beta$  trzustki, zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy, jak również indukcję opóźnienia opróżniania żołądka. Analogi GLP-1 zmniejszają również apetyt poprzez oddziaływanie na mechanizm podwzgórzowy, hamując ośrodek łaknienia. Ponadto ograniczają akumulację tłuszczu w wątrobie, przeciwdziałając tym samym stłuszczeniu tego narządu [2]. Wykazano również, iż GLP-1 podobnie jak jego analogi sprzyjają nie tylko przeżywalności, ale również proliferacji komórek  $\beta$  trzustki [3]. Opierając się na farmakokinetyce, wyróżnić możemy dwa rodzaje stosowanych analogów GLP-1, środki o krótkim oraz długim czasie działania. Stosowanie analogów o krótkim czasie działania wiąże się z krótkotrwałą ekspozycją pacjentów na zmienne stężenie leków. Zastosowanie środków o długim czasie działania

umożliwia wydłużenie czasu ekspozycji na lek przy jednoczesnym zmniejszeniu fluktuacji jego stężenia. Podstawowy mechanizm działania krótkodziałających analogów bazuje na spowolnieniu opróżniania żołądka, podczas gdy leki długodziałające oddziałują przede wszystkim na poziomy insuliny i glukagonu [4].

Obecnie do obrotu dopuszczone zostało 8 preparatów zawierających analogi GLP-1 pod postacią następujących substancji aktywnych - eksenatyd, liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd. Analogi GLP-1 dostępne są do stosowania zarówno w postaci wstrzyknięć podskórnych jak również w formie tabletek do przyjmowania doustnego. Leki te dopuszczone zostały do obrotu na podstawie procedury centralnej rejestracji leków (Centralized Procedure). Oznacza to, iż leki dzięki pozytywnej opinii Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) otrzymały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej [5, 6]. Jednocześnie podkreślić należy, iż część z leków zawierających analogi GLP-1 (preparaty zawierające semaglutyd: Rybelsus oraz Wegovy) oznaczona została czarnym trójkątem, tym samym podlegając dodatkowemu monitoringowi, jeszcze dokładniejszemu niż w przypadku innych leków [7].

Agoniści ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 to leki chętnie stosowane w aktualnej praktyce lekarskiej. Preparaty te wykorzystywane są przede wszystkim jako leczenie hipoglikemizujące w leczeniu cukrzycy typu 2. Związane jest to z faktem, iż ich skuteczność porównywalna jest do zastosowania insuliny bazalnej przy jednoczesnym braku indukcji wzrostu masy ciała [8]. Ponadto analogi GLP-1 znalazły również zastosowanie w leczeniu otyłości. Utrata masy ciała jest powszechnym zjawiskiem w sytuacji prowadzenia terapii opartej na agonistach receptora GLP-1 [9, 10]. Dodatkowo wykazano, iż stosowanie analogów GLP-1 zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, jak również redukuje śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych [11-14]. W związku z coraz szerszym zastosowaniem analogów GLP-1 w celu leczenia otyłości wśród pacjentów bez zaburzeń glikemii w poniższej pracy chcielibyśmy skupić się na zasadności, skuteczności oraz bezpieczeństwie takiego działania.

## 2. Zastosowanie analogów GLP-1 w terapii pacjentów z cukrzycą

Otyłość i cukrzyca typu 2 stanowią istotny problem, a tym samym obiekt zainteresowania zdrowia publicznego. Z roku na rok częstość występowania obu tych schorzeń rośnie, osiągając rozmiary pandemii, co wiąże się z kosztami zarówno o charakterze osobistym, jak i ekonomicznym [15]. International Diabetes Federation (IDF) oszacowała w 2019 roku, że prognozowana liczba przypadków cukrzycy do 2045 roku wyniesie ponad 700 mln [16]. Cukrzyca typu 2 stanowi około 90% przypadków cukrzycy [17]. Mając na uwadze ścisłą korelację między występowaniem cukrzycy typu 2 a otyłością, istotnym zagadnieniem klinicznym jest dobór odpowiedniego leczenia hipoglikemizującego. Wykazano bowiem, iż znaczna część leków przeciwcukrzycowych może indukować wzrost masy ciała [18]. To właśnie sprawiło, iż w ostatnich latach lekami preferowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2 zarówno w połączeniu z metforminą, jak i samodzielnie są floszyny (inhibitory koreceptora SGLT-2) oraz analogi GLP-1. Wykazano bowiem, iż leki te nie tylko nie powodują wzrostu masy ciała, ale doprowadzić mogą do jej redukcji [19].

Przeprowadzono liczne badania mające na celu ocenę skuteczności analogów GLP-1 w leczeniu cukrzycy. Interwencje terapeutyczne uwzględnione w metaanalizach zakładały zastosowanie następujących schematów leczenia: semaglutyd 0,5 mg raz w tygodniu, semaglutyd 1 mg raz w tygodniu, liraglutyd 0,6 mg raz na dobę, liraglutyd 1,2 mg raz na dobę, liraglutyd 1,8 mg raz na dobę, liraglutyd 3 mg raz dziennie, eksenatyd ER 2 mg raz dziennie, sitagliptyna 100 mg raz dziennie, glimepiryd 4 mg raz dziennie, glimepiryd 8 mg raz dziennie, semaglutyd doustny 14 mg oraz metformina 1500-2000 mg raz dziennie.

Wykazały one, iż zastosowanie analogów GLP-1 w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika bądź w monoterapii charakteryzuje się wyższą skutecznością leczenia (ocenianą pod postacią glikemii poposiłkowej) niż monoterapia rozyglitazonem, bądź zastosowanie placebo [20]. Skuteczność działania liraglutylu oceniono również w odniesieniu do insuliny Glargine. Badania wykazały, iż analog GLP-1 prowadził do większej redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) przy jednocześnie

podobnej skuteczności w zmniejszeniu glikemii na czczo (FGB) oraz glikemii poposiłkowej (PPG) [21].

Przeprowadzona przez Alsugair i wsp. metaanaliza mająca na celu porównanie skuteczności analogów GLP-1 wykazała, iż wszystkie badania III fazy z wykorzystaniem analogów GLP-1 wskazują na skuteczność tych leków w obniżeniu HbA1c. Najwyższy poziom redukcji HbA1c uzyskano w wyniku zastosowania semaglutylu w dawce 1 mg, który okazał się istotnie skuteczniejszy niż leczenie z wykorzystaniem liraglutylu 0,6 mg, 1,2 mg i 1,8 mg. Co więcej wykazano, iż semaglutyd już w dawce 0,5 mg wykazuje zdecydowanie większą skuteczność niż ponad trzykrotnie większe dawki liraglutylu - tj. 1,2 mg. Dodatkowo badania wykazały zależność skuteczności zastosowanego leczenia od dawki, która wzrastała wraz z zastosowaną dawką leku [22].

Co więcej, sugeruje się, iż stosowanie liraglutylu chronić może przed występowaniem stanów przedcukrzycowych [23]. Mechanizmu takiego działania doszukuje się w obniżeniu masy ciała, a tym samym redukcji poziomu insuliny, co długofalowo zapobiegać może wystąpieniu cukrzycy typu 2 [24].

Wykazano, iż również w przypadku uprzednio rozpoznanej cukrzycy odpowiednia redukcja masy ciała, uzyskana także z użyciem analogów GLP-1, może doprowadzić do remisji cukrzycy [25]. Badania przeprowadzone przez Mean i wsp. wykazały, iż u prawie 50% pacjentów uzyskano remisję cukrzycy po 12 miesiącach kontroli diety oraz związanej z nią adekwatnej redukcji masy ciała [26].

Zastosowanie analogów GLP-1 podobnie jak innych leków nie jest wolne od potencjalnych działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów dolegliwościami są problemy ze strony przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty czy biegunka [4]. Analogi GLP-1 prowadzić mogą również do łagodnego wzrostu poziomu enzymów trzustkowych. Nie wykazano jednak, by zwiększały one ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki względem grupy kontrolnej stosującej placebo [27, 28]. Co więcej, wykazano, iż stosowanie analogów GLP-1 wśród pacjentów cierpiących z powodu cukrzycy może potencjalnie redukować ryzyko raka tego narządu [29]. Mimo iż stosowanie analogów GLP-1 wiąże się z niskim ryzykiem występowania hipoglikemii, udowodniono, iż stosowanie liraglutylu w połączeniu z insuliną bądź pochodnymi sulfonilomocznika może zwiększyć ryzyko hipoglikemii [20, 30]. Dodatkowo ważnym aspektem, o którym należy pamiętać przed wdrożeniem leczenia z wykorzystaniem analogów GLP-1, jest ocena czynności nerek. Należy być szczególnie uważnym, ponieważ częstym powikłaniem występującym u pacjentów z wieloletnią cukrzycą jest przewlekła choroba nerek. Wykazano, iż w przypadku umiarkowanego eGFR (30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) zastosowanie semaglutylu jest bezpieczne, jednak w odniesieniu do pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej i schyłkowej niewydolności nerek dane pozostają ograniczone. Dodatkowo farmakokinetykę leku zaburzać mogą stosowane u cierpiących z powodu przewlekłej choroby nerek leki moczopędne i inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [31].

Zgodnie z zaleceniami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, analogi GLP-1 lub

insulina bazowa powinny zostać dołączone do farmakoterapii, kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c. Dodatkowo w uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć zastosowanie metforminy w skojarzeniu z flozyną lub agonistami receptora GLP-1 już jako leczenie pierwszego wyboru [32].

### 3. Zastosowanie analogów GLP-1 w terapii pacjentów otyłych

Otyłość jest poważnym problemem zdrowotnym, który dotyczy ponad 603 milionów dorosłych na całym świecie [33]. Początkowe postępowanie u otyłych pacjentów obejmuje kombinację zmian w diecie, ćwiczeń fizycznych i modyfikacji stylu życia. Niemniej jednak w niektórych przypadkach strategia ta jest niewystarczająca i konieczne jest leczenie farmakologiczne w celu osiągnięcia i utrzymania celów terapeutycznych w zakresie utraty masy ciała [34].

Badania dotyczące pacjentów przyjmujących analogi GLP-1, chorujących na cukrzycę typu 2, konsekwentnie udowadniają ich skuteczność w zmniejszaniu masy ciała. Obecnie przeglądy systematyczne i metaanalizy wskazują, że liraglutyd oraz semaglutyd są również skutecznymi i bezpiecznymi metodami leczenia nadwagi i otyłości u chorych bez cukrzycy. Badania udowadniają, że wśród dorosłych z nadwagą lub otyłością semaglutyd podawany raz w tygodniu prowadzi do znaczącej utraty masy ciała. Co więcej liraglutyd powoduje spadek masy ciała, wartości wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) oraz ciśnienia krwi w porównaniu z placebo. Jednocześnie działania niepożądane i epizody hipoglikemii nie różnią się znacznie od placebo [35-37].

W chwili publikacji artykułu jedynym analogiem GLP-1 posiadającym wskazanie w leczeniu otyłości niewspółistniejącej z cukrzycą jest liraglutyd w postaci podskórnej. Lek ten jest wskazany do stosowania w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość BMI wynosi:  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (otyłość) lub  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadwaga) z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak: zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny [38].

Według najnowszych zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości (PTLO) dotyczących postępowania u chorych na otyłość, liraglutyd może być stosowany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów ze współistniejącym stanem przedcukrzycowym, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, obturacyjnym bezdechem sennym, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby i/lub z zespołem policystycznych jajników (ang. PCOS, polycystic ovary syndrome). Ponadto PTLO wskazuje liraglutyd jako lek drugiego wyboru u pacjentów z silną, nieodpartą potrzebą podjadania, depresją i/lub uzależnieniem od palenia tytoniu [34].

W chwili wydawania zaleceń PTLO (05.2022) semaglutyd w dawce zarejestrowanej do leczenia otyłości

był niedostępny w Polsce [34]. Ostatnie badania wskazują natomiast na znaczną przewagę semaglutylu nad liraglutylem w redukcji masy ciała. Przewaga ta zauważalna jest zarówno u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 2, jak i pacjentów, u których cukrzyca nie występowała [22, 39, 40].

### 4. Nowe wskazania do zastosowania analogów GLP-1

Kolejne badania wskazują, iż analogi GLP-1 mogą przynosić korzyści również pacjentom ze schorzeniami innymi niż cukrzyca i otyłość.

Liczne badania potwierdziły ochronny wpływ oraz lecznicze działanie analogów GLP-1 w ośrodkowym układzie nerwowym, poprzez takie mechanizmy jak między innymi: redukcja neurozapalenia, zwiększenie transdukcji sygnału w komórkach czy stymulacja wzrostu i różnicowania komórek nerwowych [41]. Ich pozytywne działanie szczególnie wyróżnia się w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, depresji czy w stanach po udarach mózgu. Wyniki pokazały, iż u pacjentów z chorobą Alzheimera agonści GLP-1 mogą poprawiać metabolizm glukozy w mózgu poprzez usprawnienie transportu glukozy przez barierę krew-mózg [42]. Udowodniono również, iż analogi GLP-1 działają protekcyjnie na neurony dopaminergiczne w istocie czarnej, co może korzystnie wpływać na aktywność motoryczną w chorobie Parkinsona [43]. Leki te wykazały również wyraźny wpływ na zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu i zwiększenie neuroprotekcji zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych [44]. Wyniki wskazują, iż analogi GLP-1 mogą również wywierać działanie przeciwdepresyjne poprzez poprawę procesów poznawczych, promowanie neuroprotekcji i uwalnianie neuroprzebieżników. Mogą okazać się skuteczne jako leki wspomagające nie tylko w chorobach związanych z neurodegeneracją i nadużywaniem substancji, lecz także w leczeniu zaburzeń nastroju, takich jak depresja [45]. Co ciekawe, analogi GLP-1 wydają się być również potencjalną alternatywą w leczeniu bólu przewlekłego, nie powodując przy tym poważnych działań niepożądanych ani uzależnienia [46].

Analogi GLP-1 wywierają również działanie kardioprotekcyjne. Działają przeciwzapalnie, zmniejszają uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane niedokrwieniem, modyfikują procesy syntezy i wydzielania lipidów oraz zmniejszają dysfunkcję śródbłonna. Badania wykazały, iż leki te mogą być pomocne w leczeniu chorób takich jak nadciśnienie tętnicze czy miażdżycza tętnic [47].

Wyniki badań wskazują, że analogi GLP-1 mogą również odgrywać korzystną rolę w leczeniu pacjentek z PCOS. Powodują nie tylko zmniejszenie masy ciała u tych pacjentek, ale także wpływają korzystnie na poziom androgenów [48].

Analogi GLP-1 wydają się być również nowymi kandydatami do leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease). Wykazano, że leki te mogą mieć bezpośredni wpływ na adipogenezę, lipotoksyczność, oksydację kwasów tłuszczowych czy uwalnianie cytokin związanych z zapaleniem i włóknieniem wątroby. Powodują one zmniejszenie otyłości trzewnej oraz zmniejszenie odkładania się tłuszczu w wątrobie [49].

## 5. Dyskusja

Otyłość jest przewlekłą chorobą, która stanowi duże zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów. Leczenie otyłości jest trudne i często wymaga zastosowania różnych metod dopasowanych indywidualnie do każdego chorego. Oprócz podstawowych działań dietetycznych oraz modyfikacji stylu życia warto wspomagać się nowymi terapiami takimi jak leczenie analogami GLP-1, aby skuteczniej i efektywniej walczyć z tą chorobą oraz jej skutkami.

Obecne zalecenia ekspertów dotyczące leczenia otyłości skupiają się na liraglutydzie, lecz ostatnie badania wskazujące na przewagę semaglutylu nad liraglutylem w redukcji masy ciała mogą zmienić podejście klinicystów oraz wpłynąć na przyszłe zalecenia.

Wraz z rosnącą częstością występowania otyłości oraz badań potwierdzających skuteczność analogów GLP-1 rośnie również zainteresowanie i wykorzystanie analogów GLP-1 w jej leczeniu. Doprowadziło to w ostatnim czasie do znacznego wzrostu popytu na analogi GLP-1, co skutkowało ograniczeniami w dostępności leku w wielu krajach, w tym w Polsce [50, 51, 52].

Analogi GLP-1 są obecnie szeroko stosowane w praktyce lekarskiej, znajdują zastosowanie zarówno w leczeniu cukrzycy typu 2, jak i leczeniu otyłości. Do tej pory wykazano również ich istotny wpływ na leczenie i zapobieganie chorobom układu nerwowego i sercowo-naczyniowego, chorobom metabolicznym czy zaburzeniom endokrynologicznym. W związku z nowymi doniesieniami jeszcze więcej badań powinno zostać przeprowadzonych, aby dokładniej zbadać i opisać wielokierunkowe działanie tych leków.

Stosowanie analogów GLP-1 nie jest jednak wolne od potencjalnych działań niepożądanych, o czym pacjenci muszą zostać poinformowani przed włączeniem terapii tymi preparatami. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, charakterystycznymi zarówno dla liraglutylu jak i semaglutylu, są zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty oraz biegunka. Reakcje te występują częściej na początku leczenia i ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni kontynuowania leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek. Ponadto często mogą pojawiać się również bóle i zawroty głowy oraz hipoglikemia. Analogów GLP-1 nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Co więcej, u osób stosujących analogi GLP-1 zaobserwowano częstsze występowanie ostrego zapalenia trzustki oraz kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego niż u osób stosujących placebo. Pacjentom z zapaleniem trzustki w wywiadzie nie należy zlecać analogów GLP-1 oraz należy odstawić je u tych, u których zapalenie trzustki rozwinie się podczas ich przyjmowania. Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego mogą wymagać hospitalizacji i chirurgicznego usunięcia pęcherzyka żółciowego, o czym również trzeba poinformować pacjentów przed włączeniem leczenia. Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania analogów GLP-1 u pacjentów z chorobami

tarczycy. W badaniach klinicznych obserwowano powiększenie tarczycy, w szczególności u pacjentów z istniejącymi wcześniej schorzeniami tego gruczołu. W badaniach na gryzoniach analogi GLP-1 stymulowały uwalnianie kalcytoniny i prowadziły do hiperplazji komórek C tarczycy i guzów. Efekty u ludzi pozostają niejasne i konieczne są dalsze badania. Analogów GLP-1 nie powinno się również stosować u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią [53-55].

## 6. Podsumowanie

W ciągu ostatnich dwóch dekad analogi GLP-1 okazały się bardzo obiecujące w leczeniu osób z cukrzycą typu 2. Ostatnie badania udowadniają, że nawet u pacjentów bez współistniejącej cukrzycy leki te mogą być stosowane w celu zmniejszenia masy ciała. Najnowsze badania wskazują na większą skuteczność semaglutylu podawanego raz w tygodniu nad podawanym codziennie liraglutylem. Wpływ analogów GLP-1, zwłaszcza liraglutylu i semaglutylu, na utratę masy ciała powinien zachęcać lekarzy do wyboru tych leków przy planowaniu farmakoterapii chorych z cukrzycą typu 2 i współtowarzyszącą otyłością, jak również pacjentów z izolowaną otyłością. Coraz więcej badań pokazuje, iż analogi GLP-1 mogą przynosić korzystne efekty w leczeniu innych schorzeń niż cukrzyca oraz nadwaga i otyłość. Mimo korzyści płynących z farmakoterapii z użyciem analogów GLP-1 należy również pamiętać, że nie są one wolne od potencjalnych działań niepożądanych i konieczne jest przeprowadzenie długookresowych obserwacji pacjentów je stosujących.

## Wkład autorski

Konceptualizacja, A.S., K.K.; źródła, A.S., A.P.; tekst - zasadniczy tekst manuskryptu, A.S., K.K., A.P.; edycja tekstu manuskryptu, K.K. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## References

1. Ratajczak, A.; Szulińska M.; Bogdański P. Agoniści GLP-1 dla lekarzy praktyków. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2014, 5/4, 165-171. Available online: [https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych/article/view/40783/28075](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/article/view/40783/28075)
2. Strojek, K., Układ inkretynowy w cukrzycy typu 2: patofizjologia i możliwości terapii. *Kreo* 2011, 71-83.
3. Farilla, L., et al., Glucagon-Like Peptide 1 Inhibits Cell Apoptosis and Improves Glucose Responsiveness of Freshly Isolated Human Islets. *Endocrinology*, 2003, 144 (12), 5149-5158. DOI: [10.1210/en.2003-0323](https://doi.org/10.1210/en.2003-0323)
4. Tilinca, M.C., et al., A 2021 Update on the Use of Liraglutide in the Modern Treatment of 'Diabesity': A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57 (7). DOI: [10.3390/medicina57070669](https://doi.org/10.3390/medicina57070669)
5. Trujillo, J.M.; Nuffer W.; Smith, B.A. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2021, 12. <https://doi.org/10.1177/2042018821997320>

6. European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human> (accessed on 07.03.2023).
7. European Medicines Agency [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf) (access on 07.03.2023)
8. Singh, S., et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, **2017**, *19* (2), 228-238. DOI: [10.1111/dom.12805](https://doi.org/10.1111/dom.12805)
9. Vilsbøll, T. et al., Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, **2012**, *344*:d7771. DOI: [10.1136/bmj.d7771](https://doi.org/10.1136/bmj.d7771)
10. Garvey, W.T. et al., Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, **2020**, *43* (5), 1085-1093. <https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
11. Marso, S.P. et al., Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, **2016**, *375*, 4, 311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
12. Marso, S.P. 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
13. Gerstein, H.C. et al., Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, **2019**, *394* (10193), 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
14. Kanie, T. et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2021**, *10*(10): CD013650. doi: [10.1002/14651858.CD013650.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013650.pub2)
15. Hasanzad, M. et al., A narrative review of current trends in liraglutide: insights into the unmet needs in management of type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Metab Disord*, **2020**, *19* (2), pp. 1863-1872. doi: [10.1007/s40200-020-00619-9](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00619-9)
16. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas—9th Edition. DiabetesAtlas.
17. Zheng, Y.; Ley, S.H.; Hu, F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, **2018**, *14*, 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
18. Apovian, C.M.; Okemah, J.; O'Neil, P.M. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*, **2019**, *36*, 44-58. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8>
19. American Diabetes Association, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, **2020**, *44* (Supplement\_1), S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
20. Marre, M. et al., Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, **2009**, *26* (3), 268-78. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x
21. Russell-Jones, D.V., A.A.; Schmitz, O.; Sethi, B.K.; Lalic, N.; Antić, S.; Zdravkovic, M.; Ravn, G.M.; Simo, R. On behalf of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): A randomised controlled trial. *Diabetologia* **2009**, *52*, 2046-2055. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>
22. Alsugair, H.A. et al., Weekly Semaglutide vs. Liraglutide Efficacy Profile: A Network Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*, **2021**, *9*(9), Art. No. 1125. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091125>
23. Iepsen, E.W.; Torekov, S.S.; Holst, J.J. Liraglutide for Type 2 diabetes and obesity: a 2015 update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, **2015**, *13* (7), 753-67. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1054810>
24. Chou, C.A.; Chuang, S.F. Evaluation of the efficacy of low-dose liraglutide in weight control among Taiwanese non-diabetes patients. *J Diabetes Investig*, **2020**, *11* (6), 1524-1531. DOI: [10.1111/jdi.13314](https://doi.org/10.1111/jdi.13314)
25. Lean, M.E. et al., Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*, **2018**, *391* (10120), 541-551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
26. Lean, M.E.J. et al., Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **2019**, *7* (5), 344-355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
27. Abd El Aziz, M. et al., Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab*, **2020**, *22* (4), 699-704. <https://doi.org/10.1111/dom.13924>
28. Holst, J.J., Incretin hormones and the satiety signal. *Int J Obes (Lond)*, **2013**, *37*, 1161-8. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.208>
29. Wang, H., Liu, Y., Tian, Q., et al., Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*, **2018**, *20*, 910-920. <https://doi.org/10.1111/dom.13177>
30. Nauck, M. et al., Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, **2009**, *32* (1), 84-90. doi:

- 10.2337/dc08-1355.
31. Sfairopoulos, D. et al., Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones*, **2018**, *17*, 333-350. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0038-0>
  32. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr. Top. Diabetes*, **2022**, *3* (1), 1-140. Available online: [http://www.currenttopicsin diabetes.com/pdf-160061-86493?filename=Zalecenia %20kliniczne.pdf](http://www.currenttopicsin diabetes.com/pdf-160061-86493?filename=Zalecenia%20kliniczne.pdf) (dostęp 07.03.2023)
  33. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, **2017**, *377*, 13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
  34. Bąk-Sosnowska M. et.al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 - stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med. Prakt.*, **2022**, wyd. specj., 1-87. Available online: [https://ptlo.org.pl/resources/data/sections/114/ws\\_otylosc.pdf](https://ptlo.org.pl/resources/data/sections/114/ws_otylosc.pdf) (dostęp 07.03.2023)
  35. Zhong, P. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis. *Endocrine*, **2022**, *75*, 718-724. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02945-1>
  36. Zhang, P. et al. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci*, **2019**, *19* (3), 2591-2599. doi: [10.4314/ahs.v19i3.35](https://doi.org/10.4314/ahs.v19i3.35)
  37. Barboza, J.J. et al. Efficacy of Liraglutide in Non-Diabetic Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*, **2022**, *11* (11), 2998. DOI: [10.3390/jcm11112998](https://doi.org/10.3390/jcm11112998)
  38. EMA. European public assessment report (EPAR) for Saxenda. **2015**; Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda> (accessed on 07.03.2023).
  39. Rubino, D.M. et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *Jama*, **2022**, *327* (2), 138-150. DOI: [10.1001/jama.2021.23619](https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619)
  40. O'Neil, P.M. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*, **2018**, *392* (10148), 637-649. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2)
  41. Salcedo, I. et al. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol*, **2012**, *166* (5), 1586-99. DOI:[10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x)
  42. Simsir, I.Y.; Soyaltin, U.E.; Cetinkalp, S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes Metab Syndr*, **2018**, *12* (3), 469-475. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.002>
  43. Hölscher, C. Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models. *Neuropharmacology*, **2018**, *136*, Pt B, 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.040>
  44. Darsalia, V. et al. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: Anti-diabetic drugs with anti-stroke potential. *Neuropharmacology*, **2018**, *136*, Pt B, p. 280-286. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.022.
  45. Detka, J.; K. Głombik K. Insights into a possible role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of depression. *Pharmacol Rep*, **2021**, *73* (4), 1020-1032. DOI: [10.1007/s43440-021-00274-8](https://doi.org/10.1007/s43440-021-00274-8)
  46. Gong, N. et al. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci*, **2014**, *34* (15), 5322-34. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.4703-13.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4703-13.2014)
  47. Sharma, A.; Verma, S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*, **2020**, *44* (1), 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.09.003>
  48. Cena, H.; Chiovato, L.; Nappi, R.E. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*, **2020**, *105* (8), e2695-709. DOI: [10.1210/clinem/dgaa285](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285)
  49. Newsome, P.N. et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, **2021**, *384*, 1113-1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
  50. MZ: braki leku Ozempic spowodowane przepisywaniem pacjentom poza wskazaniami rejestracyjnymi. **2022**. Available online: <https://pulsmedycyny.pl/mz-braki-leku-ozempic-spowodowane-przepisywaniem-pacjentom-pozawskazaniami-rejestracyjnymi-1165886>. (accessed on 07.03.2023).
  51. Australian Government, Therapeutic Goods Administration. The current Ozempic (semaglutide) supply situation. **2022**. Available online: <https://www.tga.gov.au/safety/shortages/medicine-shortage-alerts/ozempic-semaglutide-shortage>. (accessed on 07.03.2023).
  52. FDA. Current and Resolved Drug Shortages and Discontinuations Reported to FDA, **2022**; Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm> (accessed on 07.03.2023).
  53. Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2022 Nov 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2022**. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/> (accessed on 07.03.2023).
  54. Charakterystyka produktu leczniczego - Saxenda, Available online: <https://www.novonordisk.pl/content/dam/nncorp/pl/pl/pdfs/products/saxenda-chpl.pdf> (accessed on 07.03.2023).
  55. Charakterystyka produktu leczniczego - Ozempic, Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/>

[documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pl.pdf](#) (accessed on 07.03.2023).