

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Studium Kształcenia Podyplomowego  
Wydział Farmaceutyczny

Leki inkretynowe w terapii cukrzycy typu 2.

Praca pogładowa przygotowana w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Patrycja Karczmarczyk

Kierownik specjalizacji: mgr farmacji Justyna Kicińska-Jodłowska

Wrocław 2026

## Wstęp

Cukrzyca nie jest jedną chorobą, ale heterogenną grupą chorób charakteryzującą się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi spowodowanym względnym lub bezwzględnym niedoborem insuliny [1]. W obrazie cukrzycy typu 2 dominują hiperglikemia i objawy bezpośrednio od niej zależne takie jak wzmożone pragnienie, wielomocz, niezamierzona zmiana masy ciała oraz następstwa metaboliczne (hiperlipidemia, dysfunkcja śródbłonna, zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy) przyczyniające się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, ślepoty, amputacji kończyn, niewydolności nerek i przedwczesnej umieralności [5,6].

Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation*, IDF) na cukrzycę choruje 589 milionów osób na całym świecie, z prognozowanym wzrostem do 853 milionów w 2050 r. W Polsce co 12 mieszkańców choruje na cukrzycę to stanowi około 3 milionów zdiagnozowanych pacjentów, a nawet 1 milion Polaków może nie wiedzieć o swojej chorobie lub cierpieć na stan przedcukrzycowy. W Polsce z powodu powikłań cukrzycy umiera rocznie blisko 30 tys. osób. Choroba ta jest też przyczyną groźnych powikłań powodujących niepełnosprawność. Przewlekła niewydolność nerek spowodowana cukrzycą jest najczęstszą przyczyną dializoterapii, a z powodu stopy cukrzycowej w Polsce wykonywanych jest 14 tys. amputacji kończyn rocznie [27].

Podstawowym elementem postępowania w terapii cukrzycy jest osiągnięcie optymalnej kontroli glikemii, co stanowi jeden z elementów prewencji sercowo-naczyniowej i nerkowej, w szczególności w zakresie makroangiopatii i mikroangiopatii. Hiperglikemię obniża się korygując mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 - insulinooporność, upośledzenie wydzielania insuliny i upośledzony efekty inkretynowy. Leczenie cukrzycy typu 2 wymaga nie tylko optymalnej kontroli glikemii, lecz także skutecznego leczenia choroby otyłościowej, która często współwystępuje z cukrzycą, stanowiąc jej główną przyczynę. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat postępy farmakoterapii przyniosły nowe opcje terapeutyczne. Niektóre z nich wiążą się z oddziaływaniem na różne etapy szlaku hormonów inkretynowych, który odpowiada za utrzymanie prawidłowej homeostazy glukozy i ma korzystny wpływ na masę ciała oraz obniża ryzyko sercowo-naczyniowe. W mojej pracy przedstawiam obecny stan wiedzy na temat profilu ryzyka i korzyści tej grupy leków.

## Agoniści receptora GLP-1 (Analogi GLP-1, Mimetyki inkretynowe, GLP-1 RA)

Mimetyki inkretynowe są coraz popularniejsze w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Pierwszym lekiem, z tej grupy został zarejestrowany przez FDA w 2005 r. eksenatyd, syntetyczny peptyd wyizolowany z wydzieliny gruczołów ślinowych jadowitej jaszczurki Helodermy arizońskiej (*Gila monster*) [2]. W roku 2009 został zarejestrowany liraglutyd lek stosowany nie tylko w celu kontroli glikemii, ale także i otyłości. Kolejnym przedstawicielem tej grupy był semaglutyd, pierwszy analog podawany w postaci wstrzykiwań podskórnych jak i doustnie. W maju 2022 r został zatwierdzonym przez FDA tirzepatyd pierwszy podwójny agonistą receptora GLP-1 i GIP.

Inkretyny są hormonami jelitowymi, które odpowiadają za 60-70% poposiłkowego wydzielania insuliny. Już w latach 60. ubiegłego wieku badacze zaobserwowali, że doustne przyjęcie glukozy powoduje 2-3 krotnie większy wyrzut insuliny niż podanie takiej samej dawki dożylnie, jest to „efekt inkretynowy” (inkrecja) i jest on znacznie słabszy u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 (20%-30%). Inkretyny głównie glukagonopodobny peptyd 1 *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)* i glukozależny polipeptyd insulinotropowy *glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)* są wytwarzane i wydzielane w jelicie cienkim i zwiększają wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, spowalniają opróżnianie żołądka, a ponadto GLP-1 wpływa znacząco na blokowanie wydzielanie glukagonu. U osób zdrowych pobudzenie wydzielania GLP-1 poprzez posiłek następuje stosunkowo szybko w ciągu 5-10 min, powodując 3-5-krotne zwiększenie jego stężenia w stosunku do stężenia przed posiłkiem, ten efekt nie jest obserwowany po dożylnym podaniu glukozy. Hormony inkretynowe GLP-1 i GIP mają bardzo krótki okres półtrwania, który nie przekracza 2-5 minut, ulegają dezaktywacji przez enzym dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4) (**Rycina 1**). GIP, 42-aminokwasowy polipeptyd wydzielany jest głównie w proksymalnych odcinkach jelita cienkiego, w komórkach K dwunastnicy. GLP-1 wytwarzany jest w komórkach L zlokalizowanych głównie w dystalnej części jelita krętego i okrężnicy (**Tabela 1**). GLP-1 w ustroju występuje w dwóch formach jako 31-aminokwasowy peptyd (7-37 GLP-1) oraz 30-aminokwasowy peptyd z resztą amidową (7-36 GLP-1) i jest to postać dominująca w krwiobiegu [35].

Oba opisywane hormony inkretynowe (GIP i GLP-1) mają w 2. pozycji łańcucha od strony N-końca alaninę, co czyni je bardzo podatnym na działanie DPP-4, która odszczepia dwuaminokwasową resztę w ciągu kilku minut, okres półtrwania nie przekracza 2 minut, a dla 7-36-amidu-GLP-1 wynosi 4-5 minut. Krótsze o 2 aminokwasy peptydy pozbawione są biologicznej aktywności, a nieaktywny 9-36-amid GLP-1 jest nawet kompetycyjnym antagonistą receptora GLP-1 [35].

Zarówno GIP jak i GLP-1 wywierają działanie poprzez połączenie z receptorem błonowym związanym z białkiem G. Receptory dla hormonów inkretynowych rozmieszczone są na komórkach  $\alpha$  i  $\beta$  trzustki trzustki, w błonach komórkowych mózgu, naczyniach krwionośnych, sercu, płucach, komórkach układu immunologicznego, jelitach, a receptory GIP w tkance tłuszczowej, sercu, przysadce, śródbłonku naczyń czy korze nadnerczy. Glukagonopodobny peptyd 1 z jelita przedostają się drogą krążenia wrotnego do komórek  $\beta$  trzustki, gdzie przyłącza się do swoistego receptora na ich powierzchni, a pobudzenie receptorów dla GLP-1 powoduje zwiększenie stężenia cAMP, a następnie wapnia wewnątrzkomórkowego [35]. W efekcie tego procesu gdy stężenie glukozy przekracza 5 mmol/L dochodzi do egzocytozy ziarnistości z insuliną. Wykazano również, że aktywacja receptorów inkretynowych wiąże się ze zwiększaniem transkrypcji genu insuliny i biosyntezy hormonu oraz zwiększeniem proliferacji i różnicowania się komórek  $\beta$ , a także wzrostem ich oporności na apoptozę, co dodatkowo przyczynia się do zwiększenia masy tych komórek i poprawy funkcji wewnątrzwydzielniczej [36]. Niezależnie od stymulacji insuliny, GLP-1 hamuje również w sposób glukozależny wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$  wysp trzustkowych, co zmniejsza wątrobową produkcję glukozy. W warunkach hipoglikemii natomiast następuje do zmniejszenia wydzielania insuliny bez wpływu na wydzielanie glukagonu [3]. Po osiągnięciu stanu normoglikemii stężenie insuliny jest zbliżone do poziomu podstawowego, a zatem nie ma niebezpieczeństwa hipoglikemii. Z kolei pobudzanie receptorów GLP-1 zlokalizowanych w OUN i w przewodzie pokarmowym powoduje odpowiednio, zmniejszenie apetytu, uczucie sytości oraz opóźnienie wchłaniania glukozy poprzez spowolnienie opróżniania żołądka i motoryki jelit co sprzyja utracie masy ciała w tym masy tłuszczowej w wyniku zmniejszenia podaży kalorii oraz poprawie insulinowrażliwości (**Tabela 1**). Kontrola bilansu energetycznego następuje przez pojedyncze dobrze scharakteryzowane receptory GLP1R. Wiele neuronów GLP1R w tylnej części mózgu i podwzgórza jest funkcjonalnie istotnych dla przekształcenia sygnałów łączących aktywację GLP1R ze zmniejszonym spożyciem pokarmu i utratą masy ciała [4].

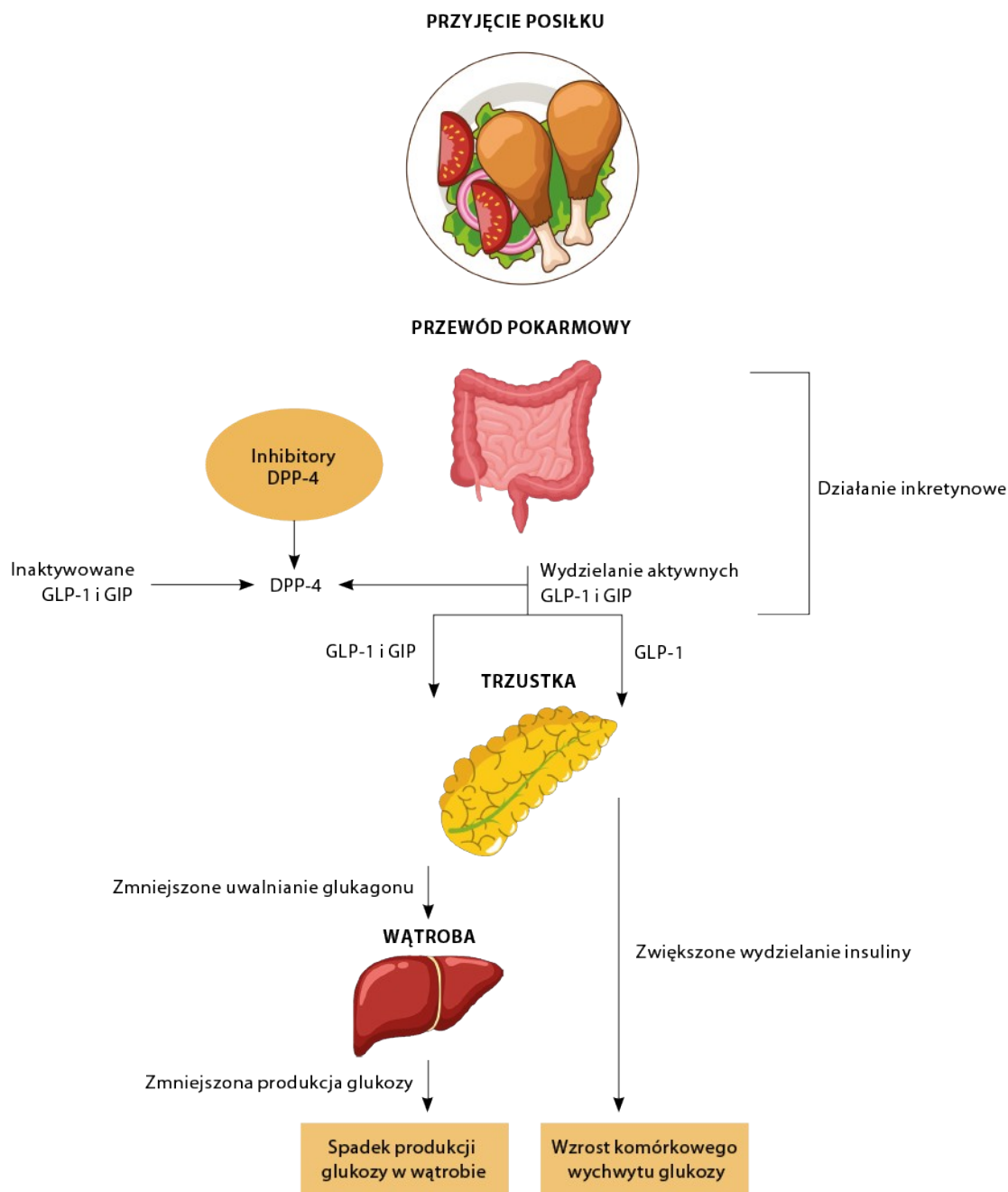
Analogi GLP-1 wpływają na redukcję czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych takich jak nadmierna masa ciała, wysokie ciśnienie tętnicze i nieprawidłowy profil lipidowy, a także poprawiają funkcje serca, zmniejszają jego niedokrwienie i markery stanu zapalnego, co skutkuje zapobieganiem lub opóźnianiem wystąpienia zmian miażdżycowych i niewydolności nerek (**Tabela 2**). Pozytywne działanie tej grupy leków na lipidogram wiąże się z wpływem na zmniejszenie udziału frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i zwiększeniu udziału frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) cholesterolu [33]. Dowody naukowe wskazują na korzystny wpływ tej klasy leków na zjawiska biorące udział w rozwoju miażdżycy takie jak dysfunkcja śródbłonka naczyń, stres oksydacyjny,

stan zapalny czy destabilizację blaszki miażdżycowej [34]. Działanie analogów GLP-1 w tym zakresie polega na rozszerzaniu naczyń zależne od śródbłonka, hamowanie procesu utleniania LDL, zmniejszenia odpowiedzi zapalnej i rekrutacji komórek układu immunologicznego, a także na stabilizacji blaszki miażdżycowej i zahamowaniu odkładania się w niej lipidów [34].

Liraglutyd (Saxenda), semaglutyd (Wegovy) i tirzepatyd (Mounjaro) są dopuszczone w Polsce w leczeniu otyłości i nadwagi [8]. Dostępne są również preparaty zawierające mieszaną insulinę długo działającą i agonistę receptora GLP-1 Xultophy (liraglutyd + insulina degludec) i Suliqva (liksyzenatyd + insulina glargine).

**Tabela 1.** Charakterystyka i działanie hormonów inkretynowych [3,35].

Parametry	GLP-1	GIP
Liczba aminokwasów	31 i 30	42
Miejsce wydzielania	Komórki L w dystalnej części jelita krętego i okrężnicy	Komórki K dwunastnicy, jelita czczego i jelita krętego
Stymulator do wydzielania hormonów inkretynowych	Posiłek węglowodanowo-tłuszczowy	
Wpływ na wydzielanie insuliny	Stymuluje zależnie od glukozy	
Wpływ na wydzielanie glukagonu	Hamuje	Brak wpływu
Wpływ na opróżnianie żołądka	Opóźnia	Minimalny wpływ
Wpływ na uczucie sytości	Pobudza	
Wpływ na apetyt	Hamuje	Brak wpływu
Wpływ na poposiłkową glikemię	Zmniejsza	
Wpływ na komórki $\beta$ trzustki	Protekcynie - hamowanie apoptozy, pobudzanie proliferacji i różnicowania	



**Rycina 1.** Funkcjonowanie osi inkretynowej oraz miejsce oddziaływania inhibitorów GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) — peptyd glukagonopodobny-1; GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) — glukozozależny peptyd insulinotropowy; DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylo-peptydaza 4 [13].

**Tabela 2.** Najważniejsze cechy leków nieinsulinowych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 [28].

	Metformina	Inhibitory SGLT-2	Agonista receptora GLP-1	Agonista receptorów GIP/GLP-1	Inhibitory DPP-4	Pochodne sulfonylo-mocznika	Agonista PPAR-γ
Główny efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu	Zwiększenie wydzielenia insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie wydzielenia insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wydzielenia insuliny	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Duża	Duża	Średnia	Duża	Duża
Korzystny efekt sercowo-naczyniowy		Tak <sup>#A</sup>	Tak <sup>#</sup>				
Korzystny efekt nerkowy		Tak	Tak <sup>#</sup>				↓
Insulina w osoczu	↓	↓	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔ lub ↑	↓	↓	↓ lub ↔	↔	↔
Cholesterol frakcji HDL	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑
Triglicerydy	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓
Masa ciała	↓ lub ↔	↓	↓↓	↓↓	↔	↑	↑
Ryzyko hiperglikemii	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zakażenia zewnętrznych narządów płciowych, odwodnienie, szczególnie u osób starszych	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich
Przeciwwskazania	Zgodnie z aktualnym zapisem CHPL						

## Farmakokinetyka

W zależności od działania wyróżnia się analogi GLP-1 pierwszej generacji podawane dwa razy dziennie (eksenatyd), drugiej generacji stosowane raz na dobę (liraglutyd, liksysenatyd) oraz trzeciej generacji, które można podawać raz w tygodniu (dulaglutyd, semaglutyd i albiglutyd) [7]. Aby wydłużyć niezwykle krótki okres półtrwania ludzkiego GLP-1 (2 min) zastosowano różne modyfikacje sekwencji aminokwasów, sprzęganie z kwasami tłuszczowymi za pomocą linkera oraz fuzje z albuminą lub krystalizowanym fragmentem IgG co skutkuje minimalnym metabolizmem i wydalaniem przez nerki. Ze względu na zróżnicowaną strukturę, profile farmakokinetyczne są zróżnicowane, a wydłużony okres półtrwania może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych [21].

W przypadku semaglutydu w podaniu podskórnym wydłużone działanie leku jest w głównej mierze wynikiem wiązania z albuminami, które prowadzi do zmniejszenia klirensu nerkowego oraz oporności przed rozkładem metabolicznym. Natomiast semaglutyd podawany doustnie charakteryzuje się małą całkowitą dostępnością biologiczną (około 1-2%) i zmiennym wchłanianiem. Wchłanianie semaglutydu zmniejsza się, jeśli zostanie przyjęty wraz z posiłkiem lub z dużą ilością wody. Badania wykazały, że wydłużenie czasu pozostawania na czczo przed i po przyjęciu dawki powoduje zwiększenie wchłaniania. Codzienne podawanie zgodnie z zalecanym dawkowaniem w połączeniu z długim okresem półtrwania zmniejsza dobowe wahania ekspozycji. Przed wydalaniem semaglutyd jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu przez endopeptydazę (NEP), a wydalanie jego metabolitów następuje z moczem i kałem. Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym w przybliżeniu 1 tydzień semaglutyd powinien pozostawać w krążeniu przez około 5 tygodni po podaniu ostatniej dawki doustnej i przez około 7 tygodni po podaniu ostatniej dawki podskórnej 2,4 mg. Masa ciała ma wpływ na ekspozycję na lek. Większa masa ciała powoduje zmniejszenie ekspozycji.

Eksenatyd jest syntetyczną wersją naturalnie występującego 39-aminokwasowego hormonu białkowego- eksenadyny 4, który dzięki substytucji alaniny jest oporny na rozkład enzymatyczny przez DPP-4 [35]. Byetta pierwszy preparat zawierający inkretynomimetyk początkowo był podawany pacjentom w iniekcjach podskórnych dwa razy dziennie (zwykle przed porannym i wieczornym posiłkiem), lecz po kilku latach została opracowana również forma LAR (*long-acting*

*release*), która zawiera biodegradowalne polimerowe mikrosfery, które umożliwiają stopniowe uwalnianie substancji czynnej, dzięki czemu ta forma eksenatydu (Byduron) jest przeznaczona do podawania raz w tygodniu [3]. Eksenatyd jest wydalany głównie w wyniku filtracji kłębuszkowej i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min)(**Tabela 6**). Zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na stężenie eksenatydu we krwi.

Liraglutyd jest acylovanym analogiem GLP-1 ma wydłużony profil działania po podaniu podskórnym, który opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu między własnymi cząsteczkami, które spowalnia wchłanianie, wiązaniu z albuminą ( $>98\%$ ) oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co powoduje długi okres półtrwania w osoczu wydłużając tym samym okres półtrwania do około 10-14 h dzięki czemu może być podawany raz dziennie. Całkowita biodostępność liraglutytu po podaniu podskórnym wynosi około 55%. Liraglutyd jest metabolizowany w podobny sposób jak duże białka i nie zidentyfikowano konkretnego organu stanowiącego główną drogę eliminacji.

Dulaglutyd jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z dwóch identycznych łańcuchów 31-aa, każdy kowalencyjnie połączony z pojedynczym fragmentem Fc pochodzącym ze zmodyfikowanego łańcucha ciężkiego ludzkiej IGg4.

Tirzepatyd jest lekiem podawanym podskórnym, jego średnia biodostępność wynosi 80%. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu to 8 do 72 h, a średni okres półtrwania wynosi 5 dni, co przemawia za cotygodniowym dawkowaniem. Tirzepatyd w znacznym stopniu wiąże się z albuminą osocza (99%), a jego metabolity są wydalane głównie z moczem i kałem. A przy schyłkowej niewydolności nerek należy zachować ostrożność.

Na farmakokinetykę mimetyków inkretynowych nie mają klinicznie znaczącego wpływu wiek, płeć, pochodzenie etniczne, masa ciała czy rasa.

**Tabela 3.** Produkty lecznicze zawierające analogi GLP-1

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Droga podania	Dawkowanie	Wskazania
Eksenatyd	Byetta (natychmiastowe uwalnianie )	Podskórnice (s.c.)	Dwa razy dziennie przed posiłkami	Przeznaczony do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii.
	Bydueron		Raz na tydzień	Wskazany do stosowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 10$ z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami
Dulaglutyd	Trulicity	Podskórnice (s.c.)	Raz na tydzień niezależnie od posiłków	Wskazany do leczenia pacjentów w wieku $\geq 10$ z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.
Liraglutyd	Victoza	Podskórnice (s.c.)	Raz na dobę niezależnie od posiłków	Wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 10$ lat i z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego
	Saxenda			Wskazany do: stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i

				<p>zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych z początkowym BMI, <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math> (otyłość),</p> <p>lub <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math> do <math>&lt; 30 \text{ kg/m}^2</math> (nadwaga) i z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą</p> <p>jako uzupełnienie zdrowego sposobu odżywiania i zwiększonego wysiłku fizycznego w celu kontroli masy ciała u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat</p>
Liraglutyd +Insulina degludec	Xultophy	Podskórnie (s.c.)	Raz na dobę o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Dawkowanie produktu Xultophy ustalane jest indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta.	Wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w skojarzeniu z innymi doustnymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii cukrzycy.
Liksyesenatyd +Insulina glargine	Suliqua	Podskórnie (s.c.)	Dostosowane indywidualnie	Wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).

Semaglutyd	Ozempic	Podskórnie (s.c.)	Raz na tydzień	Wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.
	Wegovy ▼ produkt leczniczy dodatkowo monitorowany	Podskórnie (s.c.)	Raz na tydzień	Wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów gdy 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> Młodzież (w wieku $\geq 12$ lat z: • otyłością* oraz • masą ciała powyżej 60 kg.
	Rybelsus	Doustnie (p.o.)	Raz na dobę najczęściej Pacjenci powinni odczekać co najmniej 30 minut przed posiłkiem, napojem lub przed przyjęciem innych doustnych produktów leczniczych. Skrócenie tego czasu poniżej 30 minut spowoduje zmniejszenie wchłaniania semaglutydu.	Lek jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.
Tirzepatyd	Mounjaro ▼ produkt leczniczy	Podskórnie (s.c.)	Raz na tydzień	Wskazany w leczeniu osób dorosłych, młodzieży i

	dodatkowo monitorowany			<p>dzieci w wieku <math>\geq 10</math> lat z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych</p> <p>Kontrola masy ciała  <math>BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2</math> (otyłość)  lub  • od <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math> do <math>&lt; 30 \text{ kg/m}^2</math> (nadwaga)</p>
--	------------------------	--	--	--

Analogi GLP-1 przeznaczone do podawania podskórnego powinny być wstrzykiwane w udo, ramię lub brzuch, a miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać rotacyjnie, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia złogów amyloidu w miejscu wstrzyknięcia. Można je zakupić w formie podręcznych wstrzykiwaczy (penów), które wizualnie wykazują duże podobieństwo do wstrzykiwaczy insulinowych.

Produkty lecznicze Mounjaro i Wegovy podlegają w UE dodatkowemu monitorowaniu. Symbol czarnego trójkąta oznacza, że dany lek jest monitorowany jeszcze staranniej niż inne. Procedura ta zawsze dotyczy leku, gdy między innymi: zawiera nową substancję czynną dopuszczoną do obrotu w UE po 1 stycznia 2011 r, a podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia dodatkowych badań, na przykład w celu dostarczenia większej liczby danych dotyczących jego długotrwałego stosowania lub rzadko występujących działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych. Do europejskiego wykazu leków dodatkowo monitorowanych można wpisać lek po raz pierwszy dopuszczony do obrotu lub lek w dowolnym momencie cyklu użytkowania. Lek podlega procedurze dodatkowego monitorowania przez pięć lat lub do czasu podjęcia przez PRAC (Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) decyzji o usunięciu go z wykazu.

### **Działania niepożądane**

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wśród osób leczonych analogami GLP-1 (ok. 40%–65% uczestników badań klinicznych) są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia) [14]. Uważa się, że nasilenie tych objawów odzwierciedla zaangażowanie regionów GLP-1 w mózgu powiązanych z reakcjami awersyjnymi, a także ośrodków kontrolujących ruchliwość jelit i opóźnione opróżnianie żołądka. Analogi GLP-1

zgodnie z badaniami mogą wpływać na skład mikrobioty jelitowej co może pośrednio przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, a zwłaszcza biegunek. Często obserwowano także bóle głowy, a w miejscu wstrzyknięcia świąd, guzki i zaczerwienienia. Podczas stosowania analogów GLP-1 zaobserwowano także przyśpieszenie częstości akcji serca. Zgłaszane były przypadki ostrego zapalenia trzustki, co może być spowodowane stymulacją komórek trzustki do wydzielania enzymów trawiennych takich jak amylaza i lipaza, co z kolei może prowadzić do zwiększenia stężenia tych enzymów we krwi i w rzadkich przypadkach powodować zapalenie trzustki [38]. U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i analogami GLP-1 zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia czasowego nasilenia retinopatii cukrzycowej, co może być związane z poprawą kontroli glikemii. A podczas znacznej utraty masy ciała pacjent jest narażony na pojawienie się kamieni żółciowych, a w konsekwencji na zapalenie pęcherzyka żółciowego co może być związane z hamowaniem motoryki pęcherzyka żółciowego (u ok. 3% uczestników badań klinicznych). Ostre uszkodzenie nerek zgłaszane było u <1% uczestników. W badaniach klinicznych, szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy, odnotowane były działania niepożądane dotyczące tarczycy, takie jak jej powiększenie. Zdarzenia neuropsychiatryczne i sarkopenia są rzadkie, a ich częstość jest niepewna i poddawana badaniom. Wyniki kilku dużych badań epidemiologicznych wskazują, że ekspozycja na semaglutyd u dorosłych z cukrzycą typu 2 jest związana z około dwukrotnym wzrostem względnego ryzyka rozwoju NAION (nietętniczą przednią niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego), co odpowiada około jednemu przypadkowi na 10 000 pacjentów. Choroba ta może spowodować bezbolesną utratę widzenia w jednym oku. Chociaż istnieją raporty sugerujące możliwy związek między stosowaniem analogów GLP-1, a NAION, wymaga to dalszych badań w celu ustalenia przyczynowości.

Nudności to najczęstsze działanie niepożądane i często pojawiają się rano lub po dłuższym okresie bez jedzenia. Mniejsze, częstsze posiłki oraz unikanie tłustych lub bogatych w błonnik potraw w pierwszych dniach leczenia może złagodzić te objawy [31]. Pacjentowi stosującemu analogi GLP-1 można zalecić jedzenie małego śniadania, a następnie kolejnych małych posiłków co 3-4 godziny, przy jednoczesnym spożywaniu odpowiedniej ilości płynów. Wymioty są bardziej prawdopodobne przy dużych posiłkach. Odwodnienie spowodowane silnymi nudnościami, wymiotami lub biegunką może spowodować ostre uszkodzenie nerek, a także kołatanie serca, dlatego należy podjąć działania zapobiegające odwodnieniu [32].

Poniższej wymieniono działania niepożądane z badań klinicznych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w kolejności od najczęściej do najrzadziej występujących: (**bardzo często:**  $\geq 1/10$ ; **często:**  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; **niezbyt często:**  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; **rzadko:**  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; **bardzo rzadko:**  $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

**Tabela 4.** Działania niepożądane analogów GLP-1 [10]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości		reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia w przypadku stosowania z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną	hipoglikemia w przypadku stosowania z metforminą i SGLT2  zmniejszenie łaknienia  zmniejszenie apetytu	hipoglikemia w przypadku stosowania z metforminą,  zmniejszenie masy ciała	niedrożność jelit
Zaburzenia układu nerwowego		bóle i zawroty głowy	zaburzenia smaku, zaburzenia czucia	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia	niestrawność, rozdęcie brzucha, odbijanie się, wzdęcia, choroba refluksowa żołądka i przełyku	kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki), opóźnione opróżnianie żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wypadanie włosów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia	

Badania diagnostyczne		wzrost częstości akcji serca, wzrost stężenia lipazy, wzrost stężenia amylazy, wzrost stężenia kalcytoniny we krwi		
-----------------------	--	--	--	--

## Interakcje

Analogi GLP-1 hamują opróżnianie żołądka i w związku z tym mogą wpływać na tempo wchłaniania jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. To działanie może prowadzić do zmniejszenia wartości  $C_{max}$  i wydłużenia  $t_{max}$  i jest najwyraźniej zaznaczone na początku leczenia. Na podstawie wyników badań prowadzonych z zastosowaniem paracetamolu, który posłużył za modelowy produkt leczniczy w ocenie wpływu na opróżnianie żołądka, nie było potrzeby modyfikowania jego dawki. Jednak zaleca się monitorowanie pacjentów przyjmujących doustne produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksynę), zwłaszcza w czasie rozpoczynania leczenia mimetykami inkretynowymi i po zwiększeniu dawki. Podczas terapii warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie INR. Należy także wziąć pod uwagę ryzyko opóźnionego działania doustnych produktów leczniczych, w przypadku których szybki początek działania ma istotne znaczenie. A przy skojarzeniu analogów GLP-1 z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika może wystąpić hipoglikemia, a jej ryzyko można obniżyć zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny. Konieczne jest jednak kontrolowanie stężenia glukozy we krwi zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie analogami GLP-1 i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny, aby uniknąć hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Przyjmowania mimetyków inkretynowych wraz z lewotyroksyną może też wymagać częstszego kontrolowania stężenia hormonów tarczycy.

## Ciąża

Dane dotyczące stosowania analogów GLP-1 u kobiet w ciąży są ograniczone, a badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję dlatego nie należy ich stosować w okresie ciąży i zaprzestać ich stosowania jeśli pacjentka planuje ciążę. W przypadku produktu leczniczego z semaglutydem lek powinien zostać odstawiony co najmniej 2 miesiące przed planowaną ciążą z

uwagi na długi okres półtrwania. A kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mimetykami inkretynowymi.

## **Karmienie piersią**

Mimetyki inkretynowe nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią, gdyż nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, a w badaniach u szczurów w okresie laktacji agoniści receptora GLP-1 przenikały do mleka matki.

## **Przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniem do zastosowania analogów receptora GLP-1 są neuropatia żołądkowo-jelitowa lub przebyty niewyjaśniony epizod ostrego zapalenia trzustki.

## **Leczenie otyłość i nadwagi**

Obserwacje umiarkowanej utraty masy ciała (2%–5%) u osób z cukrzycą typu 2 leczonych GLP-1 były impulsem do rozpoczęcia badań czy wyższe dawki mogą powodować większą utratę masy ciała u osób z otyłością. Liraglutyd 3 mg raz dziennie był pierwszym zatwierdzonym analogiem GLP-1 do utraty masy ciała u osób z nadwagą i otyłością. Następnie semaglutyd 2,4 mg raz tygodniowo został zatwierdzony do kontroli masy ciała oraz leczenia osób z nadwagą i chorobami współistniejącymi lub otyłością w 2021 roku, a następnie wprowadzono tirzepatyd dla podobnych wskazań w 2023 roku. Skuteczność semaglutylidu 2,4 mg raz w tygodniu została wykazana w badaniach programu Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP) obejmujących różne populacje, osiągając utratę masy ciała na poziomie 12,4% u osób bez cukrzycy typu 2 (**Tabela 4**). Osoby z nadwagą lub otyłością oraz współistniejącą cukrzycą typu 2 wykazują osłabioną utratę wagi. W badaniu STEP 2 średnia utrata masy ciała na poziomie 6,2% została osiągnięta przez uczestników przyjmujących semaglutyd po 68 tygodniach [17], co jest znacznie mniejszą utratą masy ciała niż zaobserwowana w badaniu STEP przy nieobecności cukrzycy typu 2.

Liraglutyd raz dziennie, został zatwierdzony dla dzieci w wieku  $\geq 10$  lat w 2019 roku. Liraglutyd był badany u nastolatków z cukrzycą typu 2 w wieku 10–18 lat, w dawkach do 1,8 mg dziennie przez 26 tygodni, łącznie z metforminą [18]. Liraglutyd ( $n=66$ ) spowodował średnią obniżkę HbA<sub>1c</sub> o 0,64%, podczas gdy HbA<sub>1c</sub> wzrosła o 0,42% u uczestników leczonych placebo ( $n=68$ ). Różnica HbA<sub>1c</sub> wynosząca 1,3% zaobserwowano w 52. tygodniu. Utrata masy ciała na

poziomie 2,3 kg została zaobserwowana przy użyciu liraglutynu w 26. tygodniu i częściowo utrzymana (-1,9 kg) do 52. tygodnia [19].

W pierwotnych randomizowanych badaniach analogów GLP-1 fazy 3 średnia redukcja masy ciała w porównaniu z placebo wynosiła 5,3% do 17,8% po 56-72 tygodniach (**Tabela 5**), w praktyce rzeczywista skuteczność redukcji masy ciała jest często niższa na poziomie około 8% u osób z cukrzycą i 11% u osób bez cukrzycy w 60. tygodniu z semaglutynem 2,4 mg/tydzień. Zazwyczaj utrata masy ciała jest szybsza przez pierwsze 6 miesięcy z plateau po 18 miesiącach [22,23,24]. Gdy stosowanie agonistów GLP-1 jest kontynuowane redukcja masy ciała utrzymuje się przez co najmniej 4 lata w badaniach kontrolowanych i obserwacyjnych [25,26]. W badaniach Scale Diabetes osiągnięto 6% utratę masy ciała w ciągu 52 tygodni u osób z cukrzycą typu 2 leczonymi 3 mg liraglutynu raz dziennie, przy czym 25,2% uczestników doświadczyło utraty masy ciała > 10%. Badania wykazały również obniżeniem wskaźnika bezdechów (AHI) poniżej 6 zdarzeń na godzinę. Chociaż dane w tabeli 5 opisują przeciętną odpowiedź, indywidualne wyniki mogą się znacznie różnić. Niektórzy doświadczają minimalnej utraty masy ciała dzięki analogom GLP-1, podczas gdy inni odnotowują solidną redukcję wagi na poziomie  $\geq 30\%$ . Czynniki wpływającymi na większą odpowiedź na tirzepatyd jest płeć żeńska, niższe HbA<sub>1c</sub>, brak zdiagnozowanego nadciśnienia oraz niższe ALT [29], oraz w badaniach z semaglutynem, płeć żeńska, młodszy wiek (o 24% wyższy dla wieku <55 vs.  $\geq 75$  lat) oraz wyższe bazowe BMI (o 23% wyższy dla  $\geq 40$  vs. <30 kg/m<sup>2</sup>) [25].

Szybka utrata masy ciała spowodowana stosowaniem analogów GLP-1 często prowadzi do utraty zarówno tłuszczu jak i masy mięśniowej w badaniach STEP 1 ze średniej redukcji masy ciała o 13,6% -8,3 kg (62%) stanowiła masa tłuszczowa, a 5,3 kg (38%) stanowiła masa beztłuszczowa (w tym mięśnie i inne tkanki nietłuszczowe), co odpowiada utracie mięśni w wysokości ~20% całkowitej redukcji masy ciała. Utrata masy mięśni różni się w zależności od płci u kobiet 10%-15% i u mężczyzn około 20%-25% całkowitej redukcji masy ciała przy braku regularnego treningu siłowego. Niskie spożycie białka spowodowane zmniejszonym apetytem może również przyczynić się do utraty mięśni i zwiększonego ryzyka sarkopenii, szczególnie u osób starszych, w okresie okołomenopauzalnym lub menopauzalnym, o siedzącym trybie życia lub przy braku treningu siłowego. Znaczna redukcja masy ciała ( $\geq 14\%$ ) wiąże się też ze znaczną utratą masy kostnej, podczas gdy umiarkowana i wolna może lepiej wpływać na masę kostną [30]. A zmniejszona i/lub niska masa mięśniowa i kostna negatywnie wpływa na zdrowie w tym upośledzenie lub niesprawność fizyczną, upadki i złamania, a także obniżenie jakości życia [32].

**Tabela 5.** Skuteczność redukcji masy ciała i wyniki po 52 tygodniach terapii GLP-1 w sponsorowanych randomizowanych badaniach [3]

Substancja czynna	Średnia redukcja masy ciała	Średnia redukcja masy ciała placebo	Średni efekt GLP-1 skorygowany o placebo	Korzyści związane z stosowaniem leku
Liraglutyd 3,0 mg/tydzień	7,9%	2,6%	5,3%	Kontrola * glikemii , * ciśnienia skurczowego i rozkurczowego * cholesterolu ( całkowitego , HDL, LDL, VLDL, nie-HDL ) * trójglicerydów * wolnych kwasów tłuszczowych
Semaglutyd 2,4 mg/tydzień	14,9%	2,4%	12,4%	Zmniejszenie obwodu talii,  Kontrola * ciśnienia skurczowego  Poprawa aktywności fizycznej
Tirzepatyd 5 mg/tydzień	15%	3,1%	11,9%	Zmniejszenie obwodu talii,  Kontrola * ciśnienia skurczowego i rozkurczowego * cholesterolu ( całkowitego, HDL, LDL, VLDL, nie-HDL) * trójglicerydów * wolnych kwasów tłuszczowych * insuliny na czczo
Tirzepatyd 10 mg/tydzień	19,5%	3,1%	16,4%	Jak wyżej
Tirzepatyd 15 mg/tydzień	20,9%	3,1%	17,8%	Jak wyżej

## **Zalecenia żywieniowe dla stosujących analogi GLP-1**

Zalecenia dla pacjentów przyjmujących analogi GLP-1 powinny koncentrować się na zapewnieniu odpowiedniej zawartości składników odżywczych w diecie często znacznie niskokalorycznej. Należy zalecać różnorodne produkty odżywcze, minimalnie przetworzone, takie jak owoce, warzywa, pełne ziarna, rośliny strączkowe, chude produkty białkowe, orzechy i nasiona. Należy unikać rafinowanych węglowodanów (tj. rafinowanych zbóż, mąki, cukru), mięsa czerwonego, słodyczy. W przypadku nudności i gdy zainteresowanie jedzeniem jest niskie ważne aby posiłki były małe, częste o stałych porach. Produkty bogate w białko można spożywać jako pierwsze, aby zwiększyć szanse przyjęcia ich w odpowiednich ilościach. Dobrym sposobem, który można doradzić pacjentowi jest aby ustawić budzik aby przypomnieć o posiłkach. Bardzo ważna jest również regularna aktywność fizyczna w tym trening siłowy lub aerobowy.

## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących analogi receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji istnieje zwiększone ryzyko występowania resztkowej zawartości w żołądku spowodowanej opóźnionym opróżnianiem żołądka.

U pacjentów przyjmujących analogi GLP-1 ostry ból w górnej części brzucha, zwykle silniejszy po prawej stronie pod żebrami, który może promieniować w stronę pleców lub prawego ramienia, może świadczyć o wystąpieniu stanu zapalnego pęcherzyka żółciowego i kamieniach żółciowych. W przypadku takiego podejrzenia należy zaprzestać stosowanie leku i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunek. Te działania niepożądane mogą prowadzić do odwodnienia, które może spowodować pogorszenie czynności nerek, z ostrą niewydolnością nerek włącznie. Pacjentów leczonych lekami z tej grup należy poinformować o możliwym ryzyku wystąpienia odwodnienia oraz zastosować środki ostrożności mające na celu uniknięcie nadmiernej utraty płynów i zaburzeń elektrolitowych. Należy szczególnie to wziąć pod uwagę u osób starszych, które mogą być bardziej podatne na takie powikłania.

Należy poinformować pacjentów, jakie są objawy ostrego zapalenia trzustki (silne i uporczywe bóle brzucha w okolicy żołądka mogące promieniować do pleców, a także nudności i wymioty). W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania GLP-1 RA. W razie potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki nie należy wznawiać podawania leków z tej grupy. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo podwyższenie stężeń enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

U pacjentów przyjmujących agonistów GLP-1 w skojarzeniu z lekami pobudzającym wydzielanie insuliny (pochodnych sulfonilomocznika) lub z insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Objawy zapowiadające hipoglikemie we krwi mogą się pojawić nagle. Zaliczają się do nich: zimne poty, chłodną bladą skórę, ból głowy, kołatanie serca, nudności, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, senność, uczucie osłabienia, nerwowość, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji, drżenie. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć zmniejszając dawkę insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny.

Terapia analogami receptora GLP-1 często wymaga, ze względu na dostępne na rynku preparaty w postaci pozajelitowej, by pacjenci mieli dobry wzrok, byli sprawni poznawczo i manualnie. W przypadku osób niesprawnych niezbędna jest pomoc opiekuna rodzinnego lub profesjonalnego, jest to ważne szczególnie w terapii osób starszych [37].

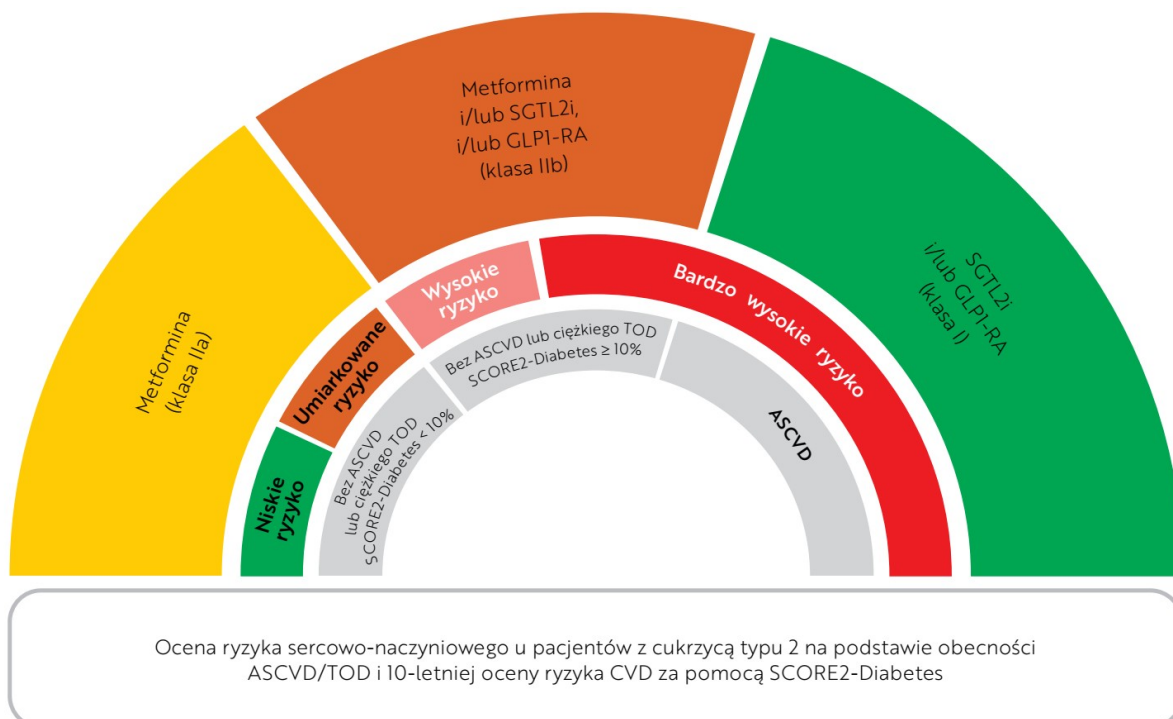
Ważne jest, aby systematycznie prowadzona była samokontrola poziomu wyrównania cukrzycy z wykorzystaniem glukometru lub systemu ciągłego monitorowania glikemii. W przypadku terapii agonistami receptora GLP-1 powinno się zalecać raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i 2 godz. po głównych posiłkach), a w pozostałe dni tygodnia jedno badanie o różnych porach dnia [37].

## Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Analogi GLP-1 są wymieniani jako jedna z grup leków pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 obok inhibitorów SGLT-2 (flozyn) lub metforminy. Mimetyki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek. U pacjentów z niewydolnością serca preferowane są flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinni być wybierani agoniści receptora GLP-1. A w przypadku pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć zastosowanie obu tych grup leków. W przypadku  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  i obecności stanu przedcukrzycowego, oprócz leczenia behawioralnego Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca rozważyć farmakoterapię z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1 o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 w tej grupie osób (liraglutyd, semaglutyd, tirzepatyd). A u osób z otyłością bez rozpoznanej jeszcze cukrzycy, ale z chorobami sercowo-naczyniowymi, z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym stanem przedcukrzycowym, należy rozważyć farmakoterapię otyłości z zastosowaniem agonisty receptora GLP-1 o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie osób (semaglutyd). To działanie podyktowane jest wspólną patogenezą otyłości, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych [28].

Jeśli u chorego rozpoznano przewlekłą chorobę nerek (PChN) agoniści receptora GLP-1 są lekami drugiego wyboru - w pierwszej kolejności preferuje się inhibitory SGLT2. Badanie (FLOW, 05.2024) wskazuje na znaczenie semaglutylu (w dawce 1 mg/tydz.) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, który istotnie zmniejszył ryzyko wystąpienia niewydolności nerek (dializy, przeszczepu nerek lub  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Semaglutyd jest pierwszym agonistą receptora GLP-1 dla którego udowodniono wpływ na zwolnienie tempa utraty GFR oraz na redukcję ryzyka zgonów niezależnie od przyczyn w szerokim spektrum wartości  $eGFR$  (25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (**Tabela 6**) [28].

Agoniści receptora GLP-1 w skojarzeniu z insulinoterapią mogą prowadzić do poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała w cukrzycy typu 1, ale nie są aktualnie zarejestrowani do leczenia cukrzycy typu 1. W przypadku konieczności zastosowania leków z tej grupy u pacjentów z cukrzycą typu 1 ze wskazań innych niż bezpośrednio przeciwhiperglykemiczne (wskazania kardiologiczne, nerkowe, leczenie otyłości) konieczna jest bieżąca adaptacja insulinoterapii [28].



**Rycina 2.** Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowana terapia przeciwhiperlikemiczna u pacjentów z cukrzycą typu 2 według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ASCVD - (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*)-choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy, TOD – (*target organ damage*)-uszkodzenie narządu docelowego [28].

**Tabela 6.** Zalecenia dotyczące dawkowania doustnych leków przeciwhiperglukemicznych, agonistów receptora GLP-1 i podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1 w zależności od zaawansowania choroby nerek w cukrzycy typu 2 [28].

	Kategorie (stadia) przewlekłej choroby nerek (PChN) wg KDIGO (eGFR)				
	Stadium G1 i G2 (eGFR > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium G3a (eGFR 45–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium G3b (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium G4 (eGFR 15–30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej
Metformina		Zredukowanie dawki do maksymalnie 2000 mg/dobę	Częstsza kontrola eGFR Zredukowanie dawki do maksymalnie 1000 mg/dobę		
Pochodne sulfonilomocznika		Zwiększenie ryzyka hipoglikemii, jeżeli eGFR < 60, rozważenie zredukowania dawki; gliklazyd jest lekiem preferowanym, ponieważ jest metabolizowany przez wątrobę			
Pioglitazon					
Linagliptyna					
Saksagliptyna	Bez konieczności modyfikacji dawki				
Sitagliptyna			Redukcja dawki do 50 mg/dobę	Redukcja dawki do 25 mg/dobę	
Wildagliptyna		Redukcja dawki do 50 mg/dobę, jeśli eGFR < 50			
Kanagliflozyna	Początkowa dawka 100 mg, stopniowe zwiększanie dawki do 300 mg, jeśli jest wymagane	Rozpoczęcie albo kontynuacja 100 mg/dobę		Kontynuacja 100 mg/dobę, nie rozpoczynać leczenia, odstawienie leku u pacjentów dializowanych; można kontynuować, jeżeli dobrze tolerowana (protekcja sercowo-naczyniowo-nerkowa)	
Dapagliflozyna	Możliwość rozpoczęcia leczenia do eGFR = 25				Można kontynuować, jeżeli dobrze tolerowana (protekcja sercowo-naczyniowo-nerkowa)
Empagliflozyna	Możliwość rozpoczęcia leczenia do eGFR = 20				Można kontynuować, jeżeli dobrze tolerowana (protekcja sercowo-naczyniowo-nerkowa)
Dulaglutyd	Możliwość rozpoczęcia leczenia do eGFR = 15				
Eksenatyd (podawanie 2× dziennie)		Stopniowe zwiększanie dawki przy eGFR 30–50			
Eksenatyd (podawany 1× tydzień)	Możliwość rozpoczęcia leczenia do eGFR = 30				
Liraglutyd	Bez konieczności modyfikacji dawki				
Liksyesenatyd	Możliwość rozpoczęcia leczenia do eGFR = 15				
Semaglutyd	Bez konieczności modyfikacji dawki				
Tirzepatyd	Bez konieczności modyfikacji dawki				

■ brak konieczności dostosowania dawki w zależności od eGFR, ■ zalecane dostosowanie dawki leku w zależności od eGFR, ■ niezalecane stosowanie leku przy danym eGFR

## **Inhibitory DPP-4 (gliptyny, DPP-4i)**

Drugą grupą leków związaną z układem inkretynowym są gliptyny, czyli syntetyczne inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*), które blokują enzym rozkładający naturalnie występujące hormony inkretynowe i tym samym zwiększają ich stężenie. DPP-4 jest enzymem należącym do grupy proteaz serynowych, który pośredniczy w reakcji odłączania N-końcowego dipeptydu z peptydów, takich jak GLP-1 i GIP, w których przedostatnim aminokwasem jest prolina lub alanina. Enzym ten występuje powszechnie na powierzchni komórek śródbłonka naczyń, hepatocytów, enterocytów, limfocytów T i komórek nerwowych, a w osoczu krwi obecna jest jego rozpuszczalna forma. Szybkie odszczepienie dipeptydowego fragmentu prowadzi do powstania nieaktywnych biologicznie metabolitów lub metabolitów działających jako antagoniści receptora dla GLP-1. Hamowanie aktywności DPP-4 zapobiega inaktywacji glukagonopodobnego peptydu 1, co wzmacnia i wydłuża działanie uwalnianego endogennie hormonu inkretynowego w odpowiedzi na posiłek [35]. Zablokowanie aktywności DPP-4 pozwala naturalnym inkretynom (GIP, GLP-1) dłużej stymulować sekrecję insuliny oraz hamować wydzielanie glukagonu, doprowadzając do obniżenia glikemii i supresji wątrobowej glukoneogenezy, jak również wywierać działanie protekcyjne w odniesieniu do komórek  $\beta$  wysp trzustkowych (**Rycina 3**).

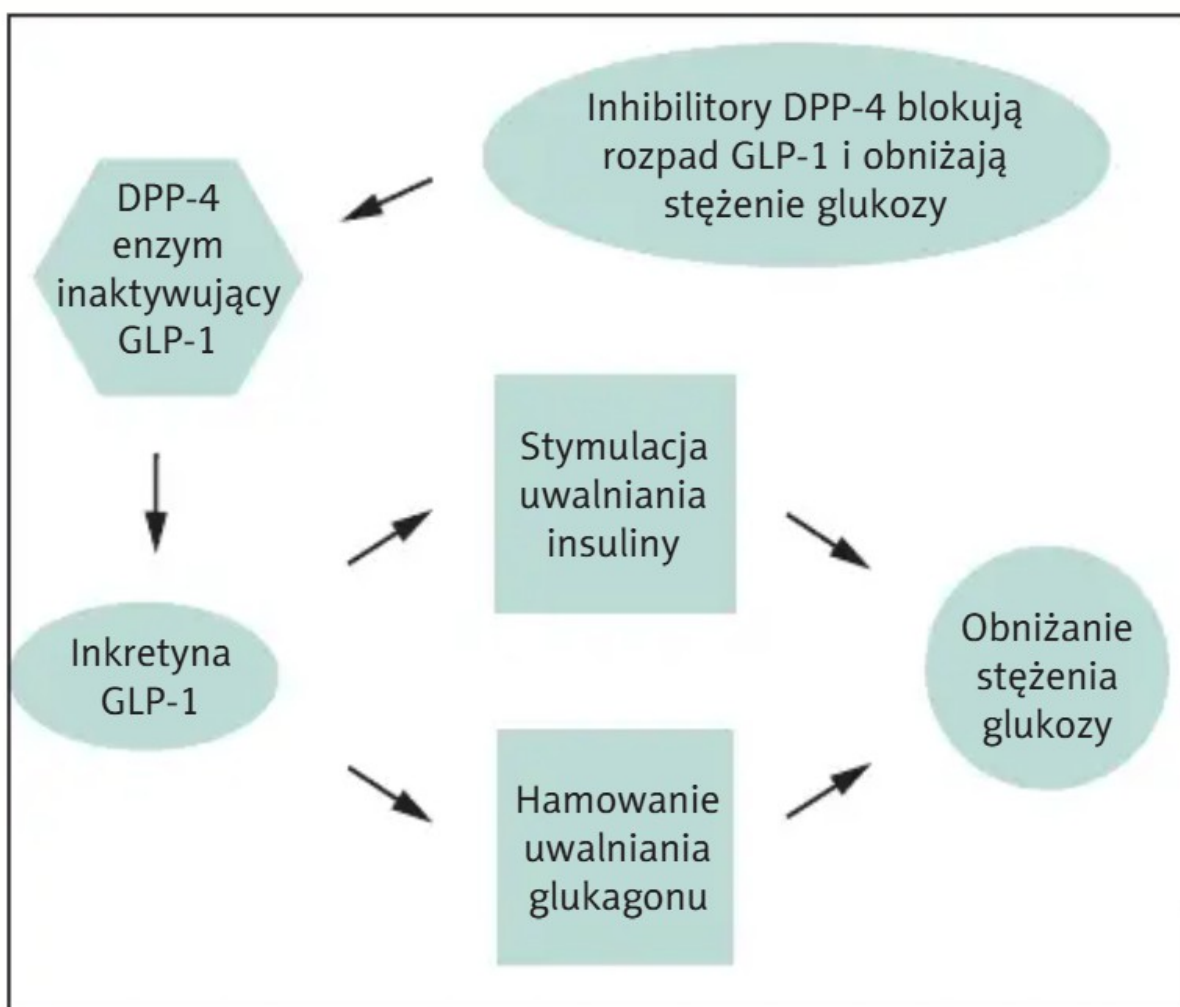
Pierwszym inhibitorem DPP-4 była sitagliptyna (Januvia), dopuszczona do obrotu w marcu 2007 roku, kolejnym lekiem z tej grupy była zarejestrowana we wrześniu 2007 r. wildagliptyna (Galvus), a następnie w lipcu 2009 saksagliptyna (Onglyza).

Inhibitory DPP-4 podzielono ze względu na strukturę chemiczną i sposób wiązania się z enzymem na :

- a) Peptydomimetyki – naśladują strukturę naturalnego substratu DPP-4, tworzą odwracalny kowalencyjny kompleks z centrum katalitycznym enzymu. Dysocjacja związku przebiega powoli, co zapewnia długotrwałe hamowanie aktywności enzymatycznej nawet po obniżeniu stężenia leku w osoczu. Do tej grupy należą: wildagliptyna, saksagliptyna,
- b) Niepeptydomimetyki – tworzą niekowalencyjne wiązania (głównie wodorowe i hydrofobowe) z aminokwasami centrum katalitycznego DPP-4, działając jako odwracalne inhibitory kompetycyjne

o szybkim początku działania. Do tej grupy zaliczone zostały: sitagliptynę, alogliptynę, linagliptynę.

Główną zaletą inhibitorów DPP-4 jest ich forma doustna, stosowana niezależnie od posiłków, zwykle 1–2 razy na dobę, brak wpływu na masę ciała oraz dobra tolerancja, jedna z najlepszych wśród leków przeciwcukrzycowych. Wykazano, że leki te skutecznie obniżają glikemię poposiłkową, a także glikemię na czczo, poprawiając całodobowy profil glikemii. U chorych na cukrzycę typu 2 badacze w monoterapii wykazali redukcję wartości HbA<sub>1c</sub> o 0,5%-1% [35]. Dawkowanie nie wymaga stopniowej intensyfikacji ani korekty w zależności od glikemii. Wildagliptyna ma dobrze udokumentowaną możliwość stosowania u osób starszych. A linagliptyna jest jedyną gliptyną niewydalaną z moczem, która nie wymaga odstawienia ani zmiany dawkowania u chorych z niewydolnością nerek (**Tabela 7**).



**Rycina 3.** Mechanizm działania inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 [35].

**Tabela 7.** Porównanie właściwości inhibitorów DPP-4 [13].

Parametry	Sitagliptyna	Wildagliptyna	Saksagliptyna	Linagliptyna	Alogliptyna
Skuteczność hamowania DPP-4	Max.97% po 24 h 80%	Max.95% po 12 h 80%	Max.80% po 24 h 70%	Max 80% po 24 h 70 %	Max.90% po 24 h 75 %
Selektywność	Wysoka	Wysoka	Umiarkowana	Wysoka	Wysoka
Biodostępność	87%	85%	75%	30%	63%
Okres półtrwania	8-24 h	1,4-4,5 h	2-4 h	10-40 h	12-21 h
Wydalanie	Nerkowe	Nerkowe	Nerkowe	Z żółcią	Nerkowe
Przykładowe preparaty	Janistin, Januvia, Ristaben,Jazeta, Juzina, Sitagliptin Adamed,  preparaty złożone z metforminą: Combodiab, Fordiab, Depepsit Met Eprocliv Jamesi Janumet, Juzimette, Metformax Combi, Metformax Combi SR	Anvildis, Galvus, Gliptivil, Glyplo, Kwikaton, Viglita,  preparaty złożone z metforminą: Anvildis Duo, Gliptivil Combo, Eucreas, Ipinzan, Vimetso	Onglyza  Komboglyze (preparat złożony z metforminą)  Qtern (preparat złożony z dapagliflozyną)	Trajenta	Vipidia  preparaty złożone z pioglitazonem: Incesync

## Farmakokinetyka

Sitagliptyna jest wydalana przede wszystkim przez nerki w niezmienionej formie, a niewydolność nerek zwiększa jej stężenie we krwi. Natomiast saksagliptyna jest metabolizowana w wątrobie do aktywnych metabolitów; zarówno saksagliptyna, jak i metabolity są wydalane przez nerki. Niewydolność wątroby nie zmienia właściwości farmakokinetycznych tych metabolitów. Wildagliptyna ulega hydrolizie i jej nieaktywne metabolity są wydalane z moczem, a tylko około 20% — w formie niezmienionej. Alogliptyna jest wydalana w 60–70% głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Głównymi enzymami odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny są CYP3A4 i CYP2C8. Silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Alogliptyna podlega ograniczonemu metabolizmowi głównie przez CYP2D6 i CYP3A4. Wildagliptyna po podaniu doustnym na czczo jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,7 h, w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Linagliptyna wykazuje znaczny stopień dystrybucji do tkanek i znaczne wiązanie z białkami osocza. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki gliptyn ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI).

**Tabela 8.** Profil farmakokinetyczny inhibitorów DPP-4, a ryzyko interakcji farmakokinetycznych [39].

Inhibitor DPP-4	Udział cytochromu P450	Znaczenie kliniczne
Alogliptyna	CYP2D6 CYP3A4	Wzrost ryzyka interakcji z inhibitorami CYP2D6 i CYP3A4.
Sitagliptyna	CYP3A4 CYP2C8	Wzrost ryzyka interakcji z inhibitorami CYP3A4 i CYP2C8 (klopidogrelem, felodypiną, kandesartanem)
Linagliptyna	CYP3A4 P-gp	Wzrost ryzyka interakcji przy jednoczesnym stosowaniu z induktorami CYP3A4
Saksagliptyna	CYP3A4/A5	Ryzyko interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 (nie przekraczać dawki 2,5 mg)

## **Ciąża**

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania gliptyn u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ sitagliptyny w dużych dawkach na reprodukcję. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane i nie należy stosować inhibitorów DPP-4 w okresie ciąży.

## **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy gliptyny przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie np. alogliptyny do mleka i nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią, dlatego inhibitorów DPP-4 nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

## **Działania niepożądane**

Leczenie inhibitorami DPP-4 nie powoduje przyrostu masy ciała, natomiast może prowadzić do wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (częściej w przypadku sitagliptyny), zakażeń układu moczowego czy bólu głowy (częściej w przypadku wildagliptyny). Wzrost ryzyka infekcji jest najprawdopodobniej wynikiem niedoboru DPP-4 koniecznej do kontroli układu immunologicznego [35]. Inhibitory DPP-4 mogą również wywoływać nudności, rzadziej nadmierną senność, ból w nadbrzuszu, zaparcia (w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika) lub biegunkę (w leczeniu skojarzonym sitagliptyny i metforminy), możliwe zwiększenie ryzyka niewydolności serca (saksagliptyna). Bardzo rzadko mogą powodować reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, pemfigoid pęcherzowy). Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń. Inhibitory DPP-4 mogą powodować silny ból stawów wymagający ich odstawienia. Ryzyko hipoglikemii związane ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 jest niewielkie i wynika raczej z leczenia skojarzonego, zwłaszcza z pochodnymi sulfonilomocznika czy insuliną, aby je zminimalizować należy zmniejszyć dawkę przyjmowanej jednocześnie pochodnej sulfonilomocznika czy insuliny [4]. Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia.

## **Interakcje**

Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie gliptyn może być osłabione pod wpływem niektórych substancji czynnych, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu gruczołu tarczowego i sympatykomimetyków.

## **Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego**

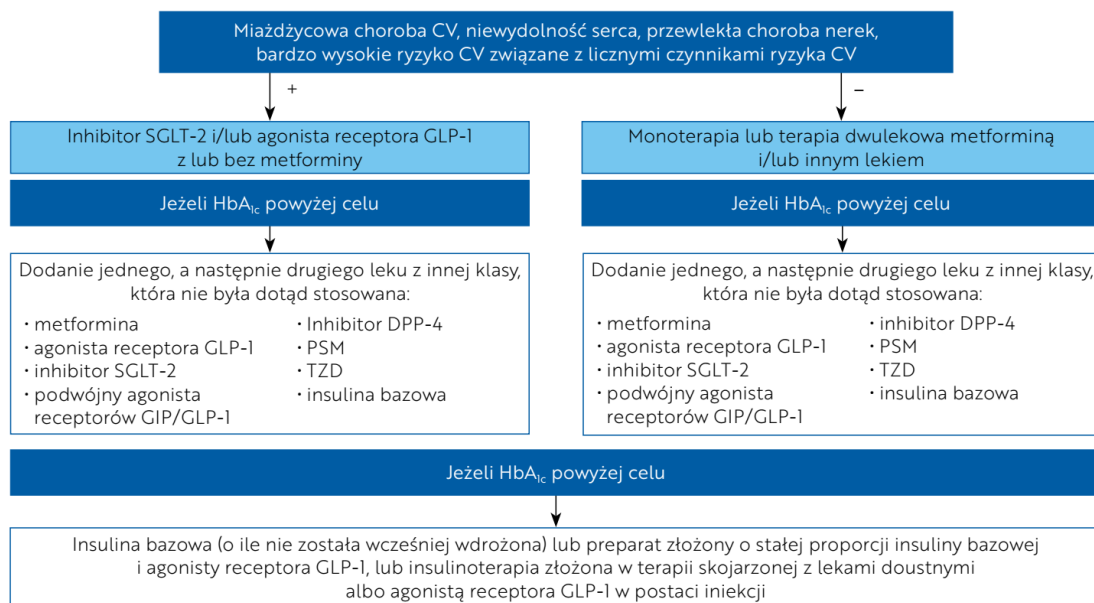
Gliptyny są rekomendowane zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) w następujących sytuacjach klinicznych:

- rozpoczynania terapii cukrzycy typu 2 w przypadku nietolerancji metforminy lub występowania przeciwwskazań do jej stosowania,
- konieczności intensyfikacji terapii- jako kolejny lek u pacjentów leczonych uprzednio metforminą i / lub inhibitorem SGLT-2 lub innymi lekami hipoglikemizującymi.

Przeciwwskazane jest łączenie agonistów receptora GLP-1 z inhibitorami DPP-4 ze względu na nieskuteczność i brak korzyści [4]. W wytycznych PTD pozycjonowanie poszczególnych leków przeciwcukrzycowych uzależnione jest od czynników takich jak występowanie chorób sercowo-naczyniowych i ich czynników ryzyka, schorzeń miażdżycowych, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, obecności nadwagi i otyłości czy skłonności do hipoglikemii. Inhibitory DPP-4 należy zalecić pacjentom bez ciężkich chorób współistniejących, z wysokim ryzykiem hipoglikemii oraz w każdej sytuacji, kiedy nie udało się osiągnąć wyrównania glikemii w złożonym modelu terapeutycznym [13].

**Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczeni farmakologicznie**  
**NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO**  
**CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA**

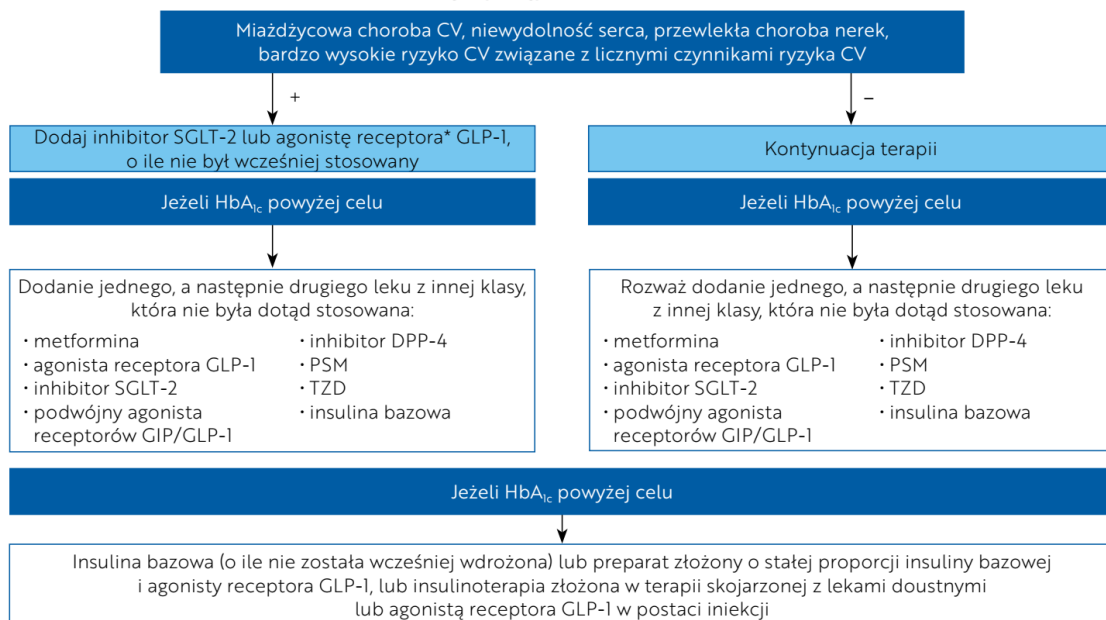
Edukacja i postępowanie behawioralne



**Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami**

**NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO**  
**CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA**

Edukacja i postępowanie behawioralne



**Rycina 4.** Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2

## Podsumowanie

Na przestrzeni ostatnich lat standard życia pacjentów diabetologicznych uległ znacznej poprawie ze względu na zwiększone możliwości leczenia farmakologicznego. Indywidualizacja terapii pozwala osiągnąć zadowalające efekty. Ważne miejsce w schemacie leczenia cukrzycy zajmują leki inkretynowe. Agoniści receptora GLP-1 łączą wysoką skuteczność w kontroli glikemii i redukcje masy ciała. Należy je zawsze rozważyć jako leki pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi lub ich wysokim ryzykiem. Stosowanie analogów GLP-1 jest też wskazane u osób z nadwagą lub otyłością, ponieważ wspomagają redukcje masy ciała, co wpływa na poprawę glikemii i zmniejszenie ryzyka powikłań cukrzycy. Badania wskazują, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 stanowi skuteczną metodę eskalacji leczenia cukrzycy u pacjentów, którzy nie mogą osiągnąć lub utrzymać docelowej wartości HbA<sub>1c</sub>. Semaglutyd wykazuje działanie nefroprotekcyjne i jest lekiem skutecznym i bezpiecznym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, występującym również w formie doustnej, która jest szczególnie odpowiednia dla pacjentów, którzy mają trudności z akceptacją terapii iniekcyjnej. Tirzepatyd jest pierwszym podwójnym agonistą receptora GLP-1 i GIP o potwierdzonej skuteczności w utrzymaniu prawidłowej glikemii i kontroli masy ciała. Profil bezpieczeństwa inkretynomimetyków jest zadowalający, a działania niepożądane obejmują głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Natomiast inhibitory DPP-4 są szczególnie korzystne u pacjentów, u których istotna jest eliminacja ryzyka hipoglikemii oraz u pacjentów nieskutecznie leczonych jednym lub dwoma lekami doustnymi, u których glikemia pozostaje niezadowalająca. W dynamicznie poszerzającej się grupie pacjentów stosujących leki inkretynowe ważne jest aby nadal wnikliwie oceniać występowanie działań niepożądanych zwłaszcza tych, które pojawiają się rzadko lub wymagają dłuższej ekspozycji na lek.

## Piśmiennictwo

1. Whalen K., Yuan L.: Farmakologia Lippincott Illustrated Reviews. 2024, 363-380.
2. Gupta V.: Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. Indian J Endocrinol Metab. 2013; 17(3): 413–421.
3. Anglart G., Janik L., Dettlaff K.: Tirzepatyd – nowy analog hormonów inkretynowych. Farm. Pol. 2023, 79 (5 ):289-296.
4. Red. R. Jaeschke, P. Gajewski.: Interna Szczeklika 2024/2025, Kraków, Medycyna Praktyczna, 2024.

5. Luźniak P., Marek J., Kowrach M., Wojciechowska-Luźniak A.: Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy. *Przew. Lek.* 2009, 12(2): 34–40.
6. Filipek B.: Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego. *Farm. Pol.* 2009, 65(6): 425–438.
7. Miedziak M.: Nowoczesne leczenie dostępne dla pacjentów z cukrzycą typu 2. [www.loia.pl/2023-08](http://www.loia.pl/2023-08).
8. Bruen R., Curley S., Kajani S., Crean D., O'Reilly M.E., Lucitt M.B., Godson C.G., McGillicuddy F. C., Belton O.: Liraglutide dictates macrophage phenotype in apolipoprotein E null mice during early atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017.
9. Tymiński R., Woron J.: Niekorzystne interakcje leków. *Aspekty kliniczne i prawne.* Warszawa 2020 : 90-91.
10. Charakterystyki Produktów Leczniczych: Galvus, Vipidia, Januvia, Mounjaro, Rybelsus, Wegovy, Ozempic, Suliqua, Xultophy, Saxenda, Victoza, Trulicity, Byduron, Byetta.
11. International Diabetes Federation. *Diabetes facts & figures.* Brussels.: International Diabetes Federation; (online) 2025.
12. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. *Sytuacja polskich pacjentów diabetologicznych.* Warszawa: Polskie Stowarzyszenie Diabetyków; (online) 12 Jun 2025.
13. Dzida G., Woron J., Małcki M., Kowalska I., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Gumprecht J., Płatek A. E., Szymański F. M.: Aktualne miejsce inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. *Choroby Serca i Naczyń* 2022;19(3):113-121.
14. Drucker DJ.: Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care.* 2024 Nov 1;47(11):1873-1888.
15. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K.: SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503-515
16. Drucker DJ.: GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022 Mar;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34626851; PMCID: PMC8859548.
17. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al.: STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971–984.

18. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al.: Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:637–646.
19. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, et al.: Once-weekly exenatide in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2022;45:1833–1840
20. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, et al.: AWARD-PEDS Investigators. Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2022;387:433–443.
21. Min JS, Jo SJ, Lee S, Kim DY, Kim DH, Lee CB, Bae SK.: A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther.* 2025 Apr 30;19:3509-3537.
22. 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
23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.: Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
24. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
25. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, et al.: Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2049-2057.
26. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al.: Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-2091.
27. Olszanecka-Glinianowicz M., Małecka -Tendera E., Chudek J.: *Patofizjologia kliniczna* 2023 :432-440.
28. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą -2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
29. Srinath R, Pedersen S, Neff L, et al.: SAT660 predictors of achieving body weight reduction  $\geq 20\%$  with tirzepatide in people with overweight or obesity in SURMOUNT-1. *J Endocr Soc.* 2023;7(Suppl 1).
30. Hunter GR, Plaisance EP, Fisher G.: Weight loss and bone mineral density. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):358-362. [doi:10.1097/MED](https://doi.org/10.1097/MED).
31. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al.: Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022;134(1): 14-19.

32. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, Alexander L, Apovian CM, Bindlish S, Bonnet J, Butsch WS, Christensen S, Gianos E, Gulati M, Gupta A, Horn D, Kane RM, Saluja J, Sannidhi D, Stanford FC, Callahan EA.: Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Obesity* (Silver Spring). 2025 Aug;33(8):1475-1503. doi: 10.1002/oby.24336. Epub 2025.
33. del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF.: GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 4020492.
34. Nauck MA, Quast DR.: Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645566.
35. Filipek B.: Miejsce inkretynomimetyków i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 w leczeniu cukrzycy typu 2. *Farmacja Polska*/2010/01, 55-61
36. Li Y., Hansiota T., Yusta B.: Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003, 278: 471–478.
37. Wieczorowska-Tobis K., Merks P., Neumann-Podczaska A.: *Opieka farmaceutyczna w geriatrici. Wrocław, Edra Urban& Partner, 2023.*
38. Raźniewska K.: Bezpieczeństwo stosowania liraglutynu w leczeniu nadwagi i otyłości. *Farmacja współczesna.* 2024; 17: 201-207.
39. Kostka-Trąbka E, Woron J.: *Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022.*

## Spis treści

Wstęp.....	2
Agoniści receptora GLP-1 (Analogi GLP-1, Mimetyki inkretynowe, GLP-1 RA).....	3
Farmakokinetyka.....	8
Działania niepożądane.....	13
Interakcje.....	16
Ciąża.....	17
Karmienie piersią.....	17

Przeciwwskazania.....	17
Leczenie otyłość i nadwagi.....	17
Zalecenia żywieniowe dla stosujących analogi GLP-1.....	20
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	20
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.....	22
Inhibitory DPP-4 (gliptyny, DPP-4i).....	25
Farmakokinetyka.....	28
Ciąża.....	29
Karmienie piersią.....	29
Działania niepożądane.....	29
Interakcje.....	30
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.....	30
Podsumowanie.....	32
Piśmiennictwo.....	32