

BALOGH ZOLTÁN DR.¹, SIRA LÍVIA DR.², PARAGH GYÖRGY DR.¹Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, ¹Anyagcsere Betegségek Tanszék, ²Endokrinológia Tanszék, Debrecen

A LIRAGLUTID HATÁSAI A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐKRE

A 2-es típusú diabétesz közismert rizikótényezője a kardiovaszkuláris betegségnek. A normoglykaemia önmagában nem elegendő a megelőzéshez, egyúttal a testsúly, a vérnyomás, a lipidek és egyéb rizikófaktorok erélyes kezelése szükséges. A liraglutid alkalmazására a klinikai gyakorlatban többnyire a kezelés második lépcsőjében, elsősorban metforminnal kombinációban kerül sor. A LEADER-vizsgálatban a liraglutid – placebóval szemben – szignifikánsan, 13%-kal csökkentette a 3 pontos összevont kardiovaszkuláris végpontot, 22%-kal a szív- és érrendszeri halálozást, 15%-kal az összhála-ozást. Egyúttal számszerűen, de statisztikailag nem szignifikánsan csökkentette a nem halálos stroke és a nem halálos szívinfarktus esélyét. A liraglutid fokozatosan fejtette ki kedvező szív- és érrendszeri hatásait. Úgy tűnik, hogy a liraglutid a 2-es típusú diabéteszben felgyorsult atheroszklerózis folyamatát lassítja. Ezen összefoglalóban áttekintjük a liraglutidnak a klasszikus rizikófaktorokra gyakorolt hatásait.

Kulcsszavak: liraglutid, kardiovaszkuláris rizikótényezők, lipidek, testsúly, pleiotróp hatások

EFFECTS OF LIRAGLUTIDE ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. TYPE 2 DIABETES IS A WELL ESTABLISHED RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE. NORMOGLYCEMIA ALONE IS NOT SUFFICIENT TO PREVENT CARDIOVASCULAR EVENTS. AGGRESSIVE MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS NAMELY BODY WEIGHT, BLOOD PRESSURE AND LIPIDS IS ALSO NECESSARY. IN CLINICAL PRACTICE, LIRAGLUTIDE CAN BE USED FOR TREATING PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MAINLY IN COMBINATION WITH METFORMIN. IN THE LEADER TRIAL, COMPARED TO PLACEBO, LIRAGLUTIDE SIGNIFICANTLY REDUCED OCCURRENCE OF THE 3-POINT MACE BY 13%, CARDIOVASCULAR DEATH BY 22% AND ALL-CAUSE MORTALITY BY 15% AND A NUMERICAL, BUT STATISTICALLY NON-SIGNIFICANTLY LOWERED RISK OF NON-FATAL STROKE AND NON-FATAL MYOCARDIAL INFARCTION. IN THIS STUDY LIRAGLUTIDE HAD A GRADUALLY DEVELOPING POSITIVE EFFECT ON ALL ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND MORTALITY. IT SEEMS THAT LIRAGLUTIDE MODIFIES THE PROGRESSION OF THE BASIC ATHEROSCLEROTIC PROCESS IN TYPE 2 DIABETES. IN THIS REVIEW WE SUMMARIZE LIRAGLUTIDE DATA ON CLASSICAL RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS.

Keywords: liraglutide, cardiovascular risk factors, lipids, weight, pleiotropic effects

Évszázadunk elején világszerte igen nagymértékben növekszik a 2-es típusú diabétesz mellitus előfordulása. A diabétesz akut és krónikus szövdményei jelentősen rontják a betegek életkilátásait, életminőségét, egyúttal hatalmas gazdasági terhet rónak a különböző országok egészségügyi ellátására. A 2-es típusú cukorbeteg 75-80%-a makrovaszkuláris szövdményben (akut szívinfarktusban, pangásos

szívelégtelenségben, agyi keringészarvarban) hal meg. A kialakult akut szívinfarktus mortalitása közel 2-4-szeres a cukorbeteg körében (gyakoribb a pangásos szívelégtelenség, a kardiogén sokk, a tüdőödéma, valamint a kamrafibrilláció okozta hirtelen halál). Egyértelműen a mortalitást fokozó tényező a hypoglykaemia, ezt az antidiabetikus terápia kiválasztásakor különös hangsúllyal kell figyelembe venni.

Az életmód-terápia mellé adott metformin kezelést kiegészítő másodvonalsbeli antidiabetikus szerek közül 2015. szeptemberig egyik esetben sem sikerült igazolni a kardiovaszkuláris rizikót jelentősen csökkentő hatást. Az ezen készítményekkel végzett CV-végpontú vizsgálatok az adott vércukorcsökkentő gyógyszerek (az FDA 2008. évi előírásának megfelelő) CV biztonságosságát támasztották alá,

azonban ezek ún. non-inferioritást igazoltak az addigi standard antidiabetikus kezelés kiegészítéseként alkalmazva, placebóval szemben (saxagliptin – SAVOR-TIMI 53; alogliptin – EXAMINE; sitagliptin – TECOS; lixisenatid – ELIXA-vizsgálat) (1, 2, 3, 4). A saxagliptinnel és részben az alogliptinnel kapcsolatos aggályok is felmerültek a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség gyakoribbá válását illetően (5).

ANTIDIABETIKUMOK KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁST CSÖKKENTŐ HATÁSA

EMPA-REG OUTCOME- VIZSGÁLAT

A fenti tanulmányokkal ellentétben a 2015. szeptemberben közzétett EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban 7020 nagy CV-rizikójú, 7-10% közötti kiindulási HbA_{1c}-értékű és ≥ 30 ml/perc/1,73 m² GFR-értékű 2-es típusú cukorbeteg 3,1 éves átlagos követési ideje alatt a standardkezelés kiegészítéseként adott SGLT-2-gátló empagliflozin mind napi 10, mind napi 25 mg-os adagban 14%-kal, szignifikánsan ($p=0,0382$) csökkentette az elsődleges összevont végpontként szereplő CV halálozást, nem fatális szívinfarktus és nem halálos stroke előfordulását. Mindezt a hypoglykaemiák számának érdemi növekedése nélkül, a testsúly és a vérnyomás minimális csökkenése mellett érte el. Emellett az empagliflozin mindkét napi dózisban alkalmazva a szívelégtelenség miatti kórházi kezelést 35%-kal ($p=0,0017$), a kardiovaszkuláris halálozást 38%-kal ($p<0,0001$), az ösztörtalitást 32%-kal, egyaránt szignifikánsan csökkentette ($p<0,0001$). A fentiek mellett teljesült a szuperioritás kritériuma (6). Mindezt igen jó artériás érvédő „háttérkezelés” mellett érte el (az ACEI/ARB-szedők aránya mindhárom csoportban 95%, a β -blokkolót szedők aránya 65%, a statint szedőké 76%, az aszpirint szedők aránya 83% körüli volt). Megjegyzendő, hogy a stroke és a szívinfarktus kialakulása nem lett ritkább az empagliflozint szedő betegek körében. Az összhála- lózás jelentős javulásának háttérében elsősorban a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség progressziója miatti kórházi kezelések igényének nagyfokú csökkenése állt. A CV halá-

lozás az aktív betegcsoportban váratlanul igen korán, már 3-4 hónapos kezelési időtartam után egyértelműen csökkent. Ennek pontos mechanizmusa jelenleg nem ismert, elsősorban akut hemodinamikai hatásokat feltételeznek (7, 8). Az empagliflozin okozta ozmotikus diuresis és vazodilatáció csökkenti a szív elő- és utóterhelését, következésképpen a szív munkáját, mindez a szívfrekvencia változása nélkül volt észlelhető. Az ozmotikus diuresis eredményeként kialakuló hemokoncentráció (a hematokrit 4%-kal nőtt) javítja a szöveti, perifériás oxigenizációt. Az empagliflozin eredményezte 3-4 kg-os testtömegcsökkenés háttérében mind az ozmotikus diuresis okozta vízvesztés, mind a visceralis zsírszövet mennyiségének csökkenése állhat. Uricosuriás hatása miatt csökken a szérumban húgysavszint, kedvezően alakul a lipidprofil (a szérumban trigliceridszint, valamint az LDL/HDL arány csökken), mérséklődik a microalbuminuria (9, 10). Az SGLT-2-gátló hatására emelkedő plazma glükózszint pozitív inotróp és antiaritmiás hatású (11, 12). Az ún. „takarékos szubsztrát hipotézis” értelmében a zsírsav- és glükózoxidáció helyett a több energiát (mitokondriális ATP-t) nyújtó enyhe ketonaemia (β -hidroxivajsav) javíthatja a myocardium és a vesék keringését, anyagcseréjét, működését (13). Az angolszász irodalomban ún. „Robin Hood-hatásként” is szerepel a glükózanyagcsere helyett a lipid-metabolizmus előtérbe kerülése, az empagliflozin a „jó fiú” (14).

LEADER-VIZSGÁLAT

A 9340 fokozott CV rizikójú (50 évnél idősebb, igazoltan koronária- vagy krónikus vesebeteg, vagy 60 évnél idősebb, ismert CV rizikófaktorokkal rendelkező), 2-es típusú diabeteses személy körében elvégzett LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) vizsgálatban, átlagosan 3,8 éves követés során a napi 1,8 mg liraglutid – placebóval szemben – szignifikánsan, 13%-kal csökkentette a 3 pontos összevont kardiovaszkuláris végpontot (CV halálozás, nem fatális stroke és nem fatális szívinfarktus) (HR: 0,87; 95% CI: 0,78–0,97; $p<0,001$ a non-inferioritás, $p=0,01$, ez utóbbival a szuperioritás teljesült), 22%-kal a

szív-ér rendszeri halálozást (HR: 0,78; 95% CI: 0,66–0,93; $p=0,007$), 15%-kal a bármely eredetű halálozást (HR: 0,85; 95% CI: 0,74–0,97; $p=0,02$). Egyúttal számszerűen, de statisztikailag nem szignifikánsan csökkentette a nem halálos stroke és a nem halálos szívinfarktus esélyét (15). A szívelégtelenség miatti hospitalizációs igény nem csökkent szignifikáns mértékben. A liraglutid fokozatosan fejtette ki kedvező szív- és érrendszeri hatásait, a CV-halálozás görbéje a randomizáció után 12-18 hónap múlva kezdett egyértelműen szétválni (ezzel ellentétben az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban már 3-4 hónap múlva egyértelmű lett az aktív, empagliflozint szedő betegcsoport előnye). Úgy tűnik, hogy a liraglutid a 2-es típusú diabetesben felgyorsult ateroszklerózis folyamatát lassítja a klasszikus rizikó tényezőkre hatva (15, 16, 17). A liraglutid csoportban 36 hónap elteltével átlagosan 0,4%-kal csökkent a HbA_{1c}, 2,3 kg-mal a testsúly, 1,2 Hgmm-rel a szisztolés, 0,6 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomás, 22%-kal csökkent az új kezdetű perzisztáló makroalbuminuria. Az epeköképződés volt némileg gyakoribb a liraglutid ágon (15, 18). Jóllehet a GLP-1-receptor-agonistákat az ajánlások általában rövid diabetesztartam esetén preferálják kettős vagy hármas antidiabetikus kombinációk szerként, a LEADER-vizsgálatban észlelt egyértelmű CV előny a randomizáció idején átlagosan 12,8 éves ismert diabetesztartam mellett is érvényesült. Ennek a terápiás gyakorlatunkra is lehet majd hatása.

A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐKRE GYAKOROLT HATÁSOK

A liraglutid acilált, DPP4-rezisztens humán GLP1-analóg. Erős önasszociációs készsége és domináló heptamerképzése miatt stabil szerkezetű, elnyújtott farmakológiai hatású, napi egyszeri subcutan injekció formájában alkalmazandó, napi 1,2, illetve 1,8 mg dózisban, plazmafelezési ideje közel 13-14 óra (19, 20). A liraglutid kezelés az igen jól megtervezett LEAD 1-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) vizsgálatokban igazolta kedvező anyagcserehatásait, valamint előnyös a kardiovaszkuláris paraméterekre, így

a vérnyomásra, a plazma lipidszintekre és segít megóvni a pancreas β -sejtjeinek működését. A GLP1-receptor testszerte kimutatható, így a pancreas β -sejteken, az agyban, a szívben, a vesékben, a tüdőben, az emésztőrendszerben, májsejteken, a gyomor parietalis sejtjeiben, valamint emberben csak minimális expressziót mutat a pajzsmirigy parafollicularis C-sejtjeiben. Ezzel a kiterjedt receptoreloszlással magyarázhatók a GLP1-receptor-agonisták extrapancreatikus, pleiotróp hatásai. Az alábbiakban a LEADER-vizsgálat kedvező eredményeit alátámasztó, valamint további experimentális és humán adatokat igyekszünk áttekinteni a liraglutidot illetően (21). A kis mólsúlyú exenatid és a liraglutid átjut a vér-agy-gáton, eljutnak a hippocampus és a neocortex piramis sejtjeihez, valamint a kisagy Purkinje-sejtjeihez. Egyes adatok a 2-es típusú diabéteszben gyakoribb neurodegeneratív kórképek (Alzheimer- és Parkinson-kór) lassításában játszott lehetséges előzetes kedvező eredményeiről számolnak be (22).

HATÁS A TESTSÚLYRA

A LEAD 1-5-vizsgálatban napi 1,8 mg liraglutid egyértelműen kedvezőbb hatású volt (mind monoterápiában, mind a mefformin/szulfanilurea kezelés kiegészítéseként) a testsúlyra, a standardterápiával összehasonlítva. Jóllehet a BMI (testtömegindex) minden tartományában a liraglutid csökkentette a testsúlyt, ez a hatás leginkább 35 kg/m² fölötti BMI esetén volt a legmarkánsabb (23). A liraglutid testsúlycsökkentő hatásának hátterében a gyomorürülés lassulása és az étvágycsökkenés egyaránt állhat, ami kedvező módon a visceralis zsírszövet mennyiségét mérsékli. A liraglutid kis mólsúlya (a monomer 3,7 kDa, a heptamer 22 kDa) (19) következtében jól penetrál a vér-agy-gáton át a hypothalamusba, ahol fokozza a jóllakottságérzést, csökkenti az étvágyat, egyes adatok szerint 16%-kal csökkenti az ad libitum elfogyasztott napi kalória mennyiségét. A humán GLP-1 hormonnal mutatott 97%-os szerkezeti homológia csak minimális arányú (0-13% közötti) ellenanyagképződést indukál, ami a klinikai hatást nem befolyásolja (20, 23).

A napi 3 mg liraglutiddal nem diabéteszes obes egyéneken elvégzett SCALE-

vizsgálatban a testsúly a vizsgálat átlagosan 56 hetes időtartama alatt $8,0 \pm 6,7\%$ -kal, azaz $8,4 \pm 7,3$ kg-mal csökkent, egyúttal javult az életminőség, igen kedvező mellékhatás-profil mellett (24). Emiatt az FDA 2014-ben, az EMA 2015-ben törzskönyvezte nem cukorbeteg, nagyfokban elhízott egyének testsúlycsökkentése céljából. Hazánkban ezen indikációval jelenleg nem részesül társadalombiztosítási támogatásban.

HATÁS A VÉRNYOMÁSRA

A 3. fázisú LEAD 1-5-vizsgálatokban a napi 1,2 és 1,8 mg liraglutid átlagosan 2-7 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés vérnyomásértéket (21), ezzel szemben a diasztolés érték csökkenése nem volt szignifikáns. A vérnyomás csökkenése a liraglutid elindítását követően gyorsan, már 2 héten belül jelentkezett. A liraglutid minimális, általában 2-4/perces, de szignifikáns szívfrekvenciánövekedést eredményezett (az aktív komparátor szerekhez vagy placebo-hoz viszonyítva). Ennek klinikai jelentősége vitatott, a jelenség hátterében (egérkísérletek adatai szerint) a szívfrekvencia variabilitásának csökkenése, a szívhez vezető centrális paraszimpatikus ingerlés (a nervus vaguson keresztüli) csökkenése, vagy a sinoatriális csomóban kimutatható GLP1-receptor aktivációja állhat. A szimpatikus idegrendszer aktivációja nem valószínű, a normális vizelet katekolaminürítés alapján. A liraglutid nem okoz az EKG-n QT-idő megnyúlást (25).

A szisztolés vérnyomás csökkenésének hátterében a liraglutid hatására javuló posztprandiális endothel-működési zavar, a natriuresis és a diuresis fokozódása, illetve a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) és a vese vérátáramlásának javulása, valamint a fogyás következtében a korábban fokozott szimpatikus tónus mérséklődése állhat. További magyarázatként az érfalakra gyakorolt vazodilatatív hatás szolgálhat (25). A vizsgálatok egy része a pitvarfalban levő GLP1-receptorok aktiválását tette felelőssé a fokozott ANP (pitvari natriuretikus peptid) szekrécióért, de ezt később mások nem tudták igazolni.

HATÁS AZ ARTÉRIÁS ÉRFALRA

A liraglutid humán umbilicalis endothel- (HUVEC) sejtekben antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatást fejt ki, a nit-

rogén-monoxid (NO)-termelés fokozása, a protein-kináz-C- α , NADPH-oxidáz, valamint nukleáris faktor- κ B aktiváció gátlása útján (26). Az experimentálisan palmitinsavval károsított angiogenezist humán umbilicalis endothel- (HUVEC) sejtekben a liraglutid az Akt és a forkhead box O1 (FoxO1) foszforilálása, valamint az endotheliális NO-szintáz (eNOS) aktiválása útján helyreállítja (27).

A carotis intima-media vastagságot a szubklinikai ateroszklerózis markerének tekintik, itt a liraglutid a plakk-stabilizáló hatása útján előnyös. 33 cukorbeteg elvégzett 4 hónapos prospektív vizsgálatban a mefformin mellé adott napi 1,2 mg liraglutid szignifikánsan ($p=0,0003$) csökkentette a carotis intima-media vastagságot, ami a jótékony glikémiás hatástól függetlennek tűnt (28).

Állatkísérletes adatok szerint a GLP1 az ateroszklerózis korai stádiumában gátolja a makrofágokból a „habos sejt” képződést, valamint NO-mediálta vazodilatációt eredményez az endotheliális NO-szintáz aktiválása révén (29).

52 carotis endarterectomián átesett 2-es típusú cukorbeteg és 30 nem cukorbeteg plakkjait vizsgálva azt találták, hogy a cukorbeteg plakkjaiban kifejezett gyulladás és fokozott oxidatív stressz, valamint alacsonyabb sirtuin-6 expresszió és kisebb kollagéntartalom volt kimutatható, ezek a vulnerábilis plakkok jellemzői. A liraglutiddal kezelt csoportban a fenti paraméterek mind javultak, jelezve a carotis plakk stabilizálását. A fenti adatokat in vitro is megerősítették endotheliális progenitor sejteken és endothelsejteken (30).

LIPIDEKRE GYAKOROLT HATÁS

A LEAD 1-6 tanulmányban a liraglutid egyértelműen szignifikánsan csökkentette az összkoleszterin-, az LDL-C, a szabad zsírsav- (FFA) és a trigliceridszinteket ($p<0,01$). Hasonló adatokat igazolt egy network metaanalízis is (31). A liraglutid a lipoprotein alcsoportokon belül a kicsi-sűrű LDL partikulumok helyett a kevésbé aterogén nagyobb LDL-részecskék felé eltolódást eredményez, valamint csökkenti az apoB-koncentrációt (32). A lipidanyagcserére gyakorolt hatás az eddi-

gi ismeretek szerint közvetlenül a vékonybélben, valamint közvetett módon (a nervus vaguson) a májban érvényesül. A GLP1 fokozza a termogenezist az agyi szimpatikus idegrendszeren keresztül, valamint stimulálja a barna zsírszövet működését, így csökkenti a trigliceridszintet (32). Közvetlen („head-to-head”) összehasonlításban a napi 1,8 mg liraglutid szignifikánsan ($p < 0,05$) nagyobb mértékben csökkentette a szabad zsírsav, triglicerid és VLDL-koleszterinszintet a napi $2 \times 10 \mu\text{g}$ exenatiddal szemben, míg a heti 2 mg exenatid LAR-ral a napi 1,8 mg liraglutid hatását összehasonlítva az összkoleszterin, az LDL-C és a HDL-szintekben nem volt érdemi különbség (33, 34).

Számos experimentális és humán vizsgálat alapján valószínű, hogy a GLP1-receptor-agonisták csökkentik a vékonybélben a kilomikron fő apolipoproteinjének, az apoB 48-nak a szintézisét, következményesen csökken a kilomikron szekréciója a per os elfogyasztott zsírdús étkezés után. Ennek hátterében a jejunumban a mikroszomális triglicerid-transzfer proteinre gyakorolt gátló hatás valószínű (32). Egyes adatok szerint a tartósan magas szérum trigliceridszint a pancreas β -sejteken károsítja a GLP1-receptor jelátvitelét, GLP1-receptor down-regulációt okozhat. Ezzel szemben az akut emelkedő trigliceridszint fokozza az emberi β -sejteken a GLP1-receptorok expresszióját (35). Tanabe és munkatársainak véleménye szerint a magas szabad zsírsavszint a liraglutidnak a GLP-1-receptoron kifejtett hatását mérsékelheti, ez a 2-es típusú cukorbeteg jobban triglicerid-kontrolljára hívja fel a figyelmet (36).

TOVÁBBI KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK

A LEAD 1-6-tanulmányok metaanalízisében a hsCRP (nagyérzékenységű C-reaktív protein) és a B-típusú natriuretikus peptid (BNP) szérumszintje liraglutid kezelés hatására szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$), míg az apolipoprotein-B (apoB) szintje nem változott érdemben (23, 37). A liraglutid egyúttal a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI-1) szintjét is csökkentette, valamint mérsékelte a TNF α , a VCAM1 adhéziós molekula szintjét, ezáltal gátolva a gyulladásos sejtek kitapadását

az endothelhez, majd bejutását a szubendotheliális térbe (38). A 12 hetes liraglutid kezelés eredményezte GLP1-receptor aktiválás a proinzulin konvertáz gátlása útján mérsékli a keringő proinzulin szintjét a szérumban, ami az E-szelektin, az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) és a PAI1-szintek csökkenésével az endothelműködés javulását eredményezheti (39). A liraglutid hatására jelentősen mérséklődik a visceralis zsírszövetnek proinflammatorikus citokineket termelő ún. M1-típusú makrofágokkal és CD8+ T-sejtekkel történő infiltrációja, ami egyúttal csökkenti a perifériás inzulinrezisztenciát. Mindez a diabéteszben felgyorsult ateroszklerózis hátterében álló ún. „alacsony fokozatú gyulladásos folyamat” lassításához vezet. 2-es típusú diabéteszre jellemző, a makrovaszkuláris szövődményekért (szívinfarktus, stroke) gyakran felelős a trombociták fokozott aggregációs készsége, ennek hátterében az inzulinrezisztencia és a tartós hyperglykaemia szerepe igazolható. Egyes adatok szerint a GLP1-receptor-agonisták csökkenthetik a vérlemezkék fokozott aggregációját, bár az irodalom nem egyetemes e tekintetben (40). A 2-es típusú diabétesz korai stádiumában elvégzett LIBRA-vizsgálatban a liraglutid tartós alkalmazása kissé váratlanul emelte az étkezés utáni plazma glükagonszintet (41). A CV rizikófaktorokra gyakorolt hatások leegyszerűsítve az 1. ábrán láthatók.

Az utóbbi években felértékelődött a bélbaktériumok összetételének (bél mikrobiom) szerepe a 2-es típusú diabétesz, a metabolikus szindróma, a nem alkoholos zsírmáj, a neurodege-

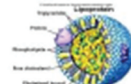
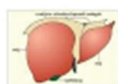
neratív kórképek és a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményeinek hátterében. Elhízásban emberekben jellemző a Firmicutes speciestek túlsúlya a Bacteroidesekkel szemben. Egyes egérmódellem nyert adatok szerint a liraglutid hatására a normál testsúlyú egyedekre jellemző speciestek (Blautia, Lactobacillus és Coprococcus) aránya nő meg az elhízásra jellemző speciestekkel (pl. Candidatus Arthromitus, Parabacteroides, Roseburia, Marvinbryantia) szemben. E tekintetben előnyösebbnek tűnik a liraglutid a saxagliptinnel összehasonlítva. A GLP1-receptor-agonisták a DPP4-gátlókkal szemben 4-6-szoros aktív GLP1-szintet eredményeznek. A bél mikrobiomra gyakorolt kedvezőbb hatás a lassúbb gyomorürülésnek, a hosszabb bél tranzitidőnek, a lokális pH-nak és a táplálék összetevőinek tulajdonítható (42). Humán adatok további gyűjtése mindenképpen indokolt.

A LIRAGLUTID KÖZVETLEN HATÁSA AZ ISZKÉMIÁS SZÍVRE

A LEADER-vizsgálatot megelőző preklinikai adatok a GLP1-receptor-agonisták kardioprotektív hatásait támasztják alá. 14 koronáriabetegnek (közülük négy 2-es típusú cukorbetegnek) 1,2 pmol/kg/perc GLP1-et intravénás infúzióban adva 30 perccel a dobutamin stressz echokardiográfia előtt és 30 perccel a nyugalmi állapot visszatérése után folytatva az infúziót azt írták le, hogy a GLP1 infúzió védelmet nyújtott a bal kamrai működészavar, illetve a posztiszkémias „miokardiális stunning” jelenségével szemben (43).

1. ÁBRA: AZ INKRETIN ALAPÚ KEZELÉSEK HATÁSA A CV RIZIKÓTÉNYEZŐKRE

	HATÁS A CV RIZIKÓFAKTOROKRA			
	TESTSÚLY-FÜGGŐ HATÁSOK		TESTSÚLYTÓL FÜGGETLEN HATÁSOK	
	GLP1 RA	DPP4 I	GLP1 RA	DPP4 I
HASKÖRFOGAT	↓	~	VÉRNYOMÁS	↓
VISCERALIS ZSÍR	↓	~	Pp OXIDATÍV STRESSZ	↓
MÁJ ZSÍRTARTALMA	↓	?	PAI1 ÉS BNP	↓
ADIPONECTIN	↑	~	ÉHOMI LIPEDEK	~
INZULIN-ÉRZÉKENYSÉG	↑	~	Pp LIPEDEK	↓
			SZÍV/ÉR FUNKCIÓK	↑



Több munkacsoport adata szerint a GLP1-receptor-agonista kezelés akut szívinfarktus angioplasztikáját követően javítja az ejekciós frakciót, csökkenti a korai kórházi mortalitást és lerövidíti a kórházi kezelés időtartamát (44). A GLP1-receptor aktivációja a caspase-3 gátlásával csökkenti az apoptosist és mérsékeli a szívinfarktus méretét akut koszorúér-elzáródás után (45), az endothelialis progenitor sejtekből jobb sejtregeneráció alakul ki. GLP-1 hatására javul a stroke-volumen, a cardiac output, az ejekciós frakció, az echokardiográfiával meghatározható globális és lokális szívfalindexek. Liraglutid hatására javul a myocardium kontraktilitása, anyagcsereje (ui. szabad zsírsavak helyett több glükóz hasznosul a myocardiumban, ezáltal több ATP képződik), ezenkívül streptozotocin-indukálta diabéteszes patkányokban a liraglutid csökkentette a myocardium steatosisát, ektópiás zsír lerakódását, valamint az oxidatív stresszt és a szívizomsejtek apoptosist (46). A GLP1-receptor-agonistáknak a szív- és érrendszerre gyakorolt főbb molekuláris-életteni hatásait a 2. ábrán összesítettük. Egy irodalmi áttekintés szerint 11 klinikai tanulmány vizsgálta a GLP1-receptor-agonisták hatását akut szívinfarktusban. Ezek mindegyike egyértelmű jótékony hatást igazolt, különböző mérhető paraméter tekintetében (myocardium vérátáramlása, balkamra-funkció, infarktus nagysága). 7 tanulmányból háromban igazolódott a GLP1-receptor-agonisták előnyös hatása a szívelégtelenség kezelésében (bal kamrai ejekciós frakció, kardiális index, csúcs oxigénfogyasztás) (47). Egy klinikai tanulmányban a standard kardiológiai terápia kiegészítéseként 32, posztisztkémias 2-es típusú cukorbeteg krónikus szívelégtelenségének (NYHA II/III. funkcionális stádium és/vagy ejekciós frakció <45%) kezelésére 52 héten át randomizáltan liraglutidot, sitagliptint vagy glargin inzult adtak. A liraglutid szignifikánsan javította az ejekciós frakciót (41-ről 46%-ra, $p=0,001$), míg a sitagliptinnek és a glarginnak nem volt hasonló kedvező hatása. A végszisztolés volumenre és a cardiac outputra, cardiac indexre is csak a liraglutid volt kedvező hatással, akárcsak a funkcionális ka-

2. ÁBRA: A GLP1-RECEPTOR-AGONISTÁK MOLEKULÁRIS HATÁSAI A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERRE (23. IRODALOM ALAPJÁN, MÓDOSÍTVA)

A GLP1-RECEPTOR-AGONISTÁK FONTOSABB CV HATÁSAI

- ➔ A SZÍVINFARKTUS MÉRETE CSÖKKEN (CASPASE-3 ↓, APOPTOSIS ↓, AZ ENDOTHELIALIS PROGENITOR SEJTEKBŐL JOBB SEJTREGENERÁCIÓ).
- ➔ JAVUL A MYOCARDIUM KONTRAKTILITÁSA, ANYAGCSERÉJE (SZABAD ZSÍRSAV HELETT GLÜKÓZ HASZNOSUL → TÖBB ATP KÉPZŐDIK).
- ➔ JAVUL A STROKE-VOLUMEN, A CARDIAC OUTPUT, AZ EJEKCIÓS FRAKCIÓ, VALAMINT A GLOBÁLIS ÉS LOKÁLIS SZÍVFALINDEXEK.
- ➔ JAVUL AZ ATHEROGÉN DYSLIPIDAEMIA (KOLESZTERIN, LDL-C ÉS TRIGLICERIDSZINTJE CSÖKKEN, A HDL-C SZINTJE NŐ).
- ➔ JAVUL AZ ENDOTHEL MŰKÖDÉSE: (A NO-SZINTJE NŐ, ICAM-1 ÉS VCAM-1 ADHÉZIÓS MOLEKULÁK, PAI-1 SZINTJEI CSÖKKENNEK).
- ➔ CSÖKKEN A SZISZTOLÉS ÉS A DIASZTOLÉS VÉRNYOMÁS (4-5/2-3 HGMM-REL).
- ➔ A NATRIURESIS, NO-OKOZTA VAZODILATÁCIÓ ÉS AZ ANP SZINTJE EMELKEDIK.

pacitás és az életminőség javítása terén (48).

Az emberi koszorúerek endothelsejtjein kimutatható a GLP1-receptor. A GLP1-aktiváció a MAPK (mitogén aktivált protein-kináz)/ERK-kináz, protein-kináz-A és a foszfatidil-inozitol-3-OH-kináz (PI3K) aktiválásához vezet. Ezen enzimeknek fontos szerepe van az iszkémiás/reperfúziós károsodás (IRI) elleni védelemben. Az egyes GLP1-receptor-agonisták különböző hatást fejtenek ki az IRI folyamatára, a kialakuló szívinfarktusos terület méretére, illetve a megmaradó balkamra-funkcióra. Az ellentmondásos adatok háttérben a különböző inkretin-készítmények, az alkalmazás időzítése és az állatmodellek különbözősége állhat (49). A GLP1-receptorok pontos megoszlása a szívben nem egyértelműen ismert, legnagyobb sűrűségben a sinoatrialis csomóban mutatható ki (25).

LIRAGLUTID ÉS NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ (NAFLD)

A nem alkoholos zsírmáj a fejlett ipari országokban az egyik leggyakoribb májbetegség, amelyet a benignus steatosisól a kriptogén májcirrózisig, primer hepatocelluláris karcinómáig terjedően igen széles spektrumú megjelenési formák jellemeznek. A NAFLD-t a metabolikus szindróma hepatikus manifesztációjának tekinti a szakirodalom. Amerikai adatok szerint a nem alkoholos zsírmáj becsült prevalenciája a 2-es típusú cukorbetegség körében közel 75%-os. Az elhízás, az inzulinrezisztencia és a plazma emelkedett szabad zsírsav (free fatty acid – FFA) szint-

je mind a 2-es típusú diabéteszre jellemző, mind a primer NAFLD kialakulásának veszélyét növeli. A T2DM-hez társuló NAFLD a CV-mortalitást jelentősen növeli (50). Ez is igazolja a kórkép hatékony kezelésének igényét.

Azonban a NAFLD terápia egyelőre megoldatlan, a fokozatos (5-10%-os) testsúlycsökkentés (a telített zsírsavakban és koleszterinben szegény, rostús étrend, rendszeres fizikai aktivitás, a fruktóztartalmú italok fogyasztásának drasztikus csökkentése), az életmódterápia elsősorban a korai, steatosis fázisában lehet hatásos.

A PIVENS-vizsgálat (51) alapján a pioglitazon (bár tovább növeli a testsúlyt) szerepel az AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) terápiai ajánlásában az NAFLD kezelésére (52). NAFLD-ben is igen intenzíven vizsgált gyógyszerek a GLP1-receptor-agonisták és a DPP4-gátlók. Legtöbb adat az exenatiddal, liraglutiddal és sitagliptinnel áll rendelkezésre, amelyek ígéretesek. A testsúlyra és inzulinszintre egyaránt kedvező hatásúak, mellékhatásaik jól tolerálhatók, fokozzák a máj inzulinérzékenységet, javítják a máj zsírsav-oxidációját, valamint lassítják a fibrosis folyamatát. ApoE deficiens (apoE-/-), hypoadiponectamiás, zsíros étellel táplált egerekben a liraglutid az inzulinérzékenységet javította, valamint a májban a fibroblast-növekedési faktor-21 (FGF-21) aktivitását növelte, illetve a zsírszövetben az FGF-receptor-1-3 expresszióját javította (53). In vitro, L-02 sejteken nyert adatok szerint a liraglutid a májsejtek zsíros degenerációját részben az AMPK/SREBP1 útvonalon keresztül gátolhatja (54). A Lira-NAFLD-tanul-

mányban 68 nem jól kontrollált 2-es típusú diabéteszes egyénnek 6 hónapig napi 1,2 mg liraglutidot adva 31%-kal, szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkent a H1-MR-spektrószkópiával meghatározott máj-zsírtartalom (55). Kérdéses, hogy ez a májfibrosis progressziójának leállítására is képes-e? Az NAFLD gyógyszeres terápiája jelenleg még megoldatlan, a négyféle, ígéretes terápiás csoport egyik tagja a liraglutid (52). A GLP1-receptor-agonisták közül eddig elsősorban az exenatid és a liraglutid transzamináz-szinteket csökkentő, a májban a necroinflammációt mérséklő hatása dokumentált. A napi 1,8 mg liraglutid *in vivo* csökkenti a májban a *de novo* lipogenezist, javítja a máj inzulinszenzitivitását, egyes adatok szerint kedvező hatású a leptin és adiponektin szintekre, csökkenti a BMI-t és a HbA_{1c}-értéket egy 12 hetes placebokontrollált, hyperinsulinaemiás-euglykaemiás clamp vizsgálat adatai szerint (56). A liraglutid kedvező hatása részben közvetetten, a testsúly és a HbA_{1c} csökkentése útján érvényesül. Az 5-10%-os testsúlycsökkenés akár 40-80%-kal képes csökkenteni a májsejtek zsírtartalmát, mind diabéteszes, mind nem diabéteszes egyéneknél. A GLP1-receptor-agonisták javítják a perifériás inzulin-érzékenységet. Azonban az exenatid és a liraglutid igazoltan közvetlenül is jótékony hatásúak a zsírmájra, *ui.* gátolják a zsírsavszintézis kulcsenzimeit a májban (FAS-fatty acid synthetase, az ACC-acetyl-CoA carboxylase, SREBP_{1c}-sterol regulatory element-binding protein 1c), aktiválják az FGF21-en keresztül az AMPK (AMP-activated protein kinase) enzimet, így fokozzák a zsírsav-oxidációt, valamint csökkentik a májban a gyulladást, az endoplazmatikus stresszt (57). A LEAN-vizsgálatban *Armstrong és munkatársai* 52, májbiopsziával igazolt nem alkoholos steatohepatitisben (NASH) szenvedő betegből 26 személynek 48 hétig napi 1,8 mg liraglutidot adva a betegek 39%-ánál a NASH-regressziót mutatott, a 26 fő placebo csoportban ez csak 9%-ban volt észlelhető, egyúttal a liraglutidot kapók körében ritkább volt a fibrosisba történő progresszió (58).

A LIRAGLUTID RENALIS HATÁSAI

A diabéteszes nephropathia a nyugati országokban a végstádiumú veseelégtelenség leggyakoribb oka. Számos humán és állatkísérletes adat szól a GLP1-receptor-agonisták renoprotektív hatása mellett. Az emberi vesében elsősorban az artériák és arteriolák simaizomsejtjeiben mutatathatók ki a GLP1-receptorok, de jelentősen állatmodellekben igazolható a podocytákban és a proximális tubulusokban is (59). A liraglutid natriuretikus és diuretikus hatású. A nátrium-ürítés valószínűleg a proximális tubulusban levő Na⁺/H⁺ ioncserélő 3-as izoformjának gátlása útján történik, döntően ez felelős a GLP1-receptor-agonisták vérnyomáscsökkentő hatásáért. A glikémiás kontroll javulása, a testsúly csökkenése mellett a renoprotektív hatásért döntően a szisztémás hipertenzió csökkenése, a glomeruláris hiperfiltrációnak a tubuloglomeruláris feedback mechanizmuson keresztüli mérséklődése, a veséknek a volumen-expanziótól megvédése játszhat szerepet. Közismert az elhízottak és a 2-es típusú cukorbetegség sósó- és vízretináló szerepe a hipertenzió kialakulásában. Egyúttal csökken a proinflammatorikus és profibrotikus anyagok, így a TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1) és a fibronektin szintézise. Mindez korai stádiumban a diabéteszes nephropathia szöveti javulásához, a tubulointerstitialis fibrózis, a glomerularis hiperfiltráció leállításához vezethet (60), állatkísérletben a mesangialis expanzió csökkenéséhez vezetett. 23 nephropathiás, proteinuriával járó 2-es típusú cukorbetegnek a rutin RAS-blokád mellé 1 évig liraglutidot adva jelentősen csökkent a proteinuria mértéke ($p = 0,002$), egy másik vizsgálatban liraglutid hatására a GFR-csökkenés mértéke évi 6,6 ml/percről évi 0,3 ml/percre csökkent ($p = 0,003$) (61). Egyértelműen fokozódik a renoprotektív hatás ACE-gátló és GLP1-receptor-agonista kombinációja esetén. A teljességhez tartozik, hogy a kedvező renalis hatások mellett leírtak esetismertetésben lira-

glutid mellett észlelt, akut tubuláris nekrozisnak tulajdonítható, átmeneti hemodialízis kezelést igénylő akut veseelégtelenséget is (62).

A LIRA-RENAL 26 hetes, kettős vak, randomizált biztonságossági és hatékonysági vizsgálatban 279, 2-es típusú, 30-59 ml/perc közötti GFR-értékkel rendelkező cukorbetegnek napi 1,8 mg liraglutidot vagy placebót adtak. A liraglutid-ágon a testsúly és a glikémiás értékek jelentős javulása nem társult gyakoribb hypoglykaemia-előfordulással, a GFR-értékben sem alakult ki szignifikáns különbség. A hányinger, haspuffadás és pancreatitis nélkül a szérumból lipázszint emelkedése volt gyakoribb liraglutid esetén (63). Európában a liraglutid napi 1,2 és 1,8 mg-os dózisban változatlanul adható 60-90 és 30-59 ml/perc GFR-érték esetén, azonban 30 ml/perc alatti GFR-érték, illetve végstádiumú vesebetegségben (kellő klinikai tapasztalat hiányában) alkalmazása tilos, jóllehet a liraglutid teljes mértékben a szervezetben levő DPP4 enzim és a neutrális endopeptidázok hatására bomlik le, a vizeletben intakt liraglutid nem ürül (25).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az egyénileg meghatározott glikémiás célértékek elérésére az igazolt kardiovaszkuláris biztonságossági adatok mellett a testtömegre és a hasnyálmirigy β -sejtjeinek tartós működésére gyakorolt kedvező hatásokkal rendelkező, a hypoglykaemia elhanyagolható veszélyét jelentő gyógyszerek (metformin, inkretin alapú szerek, SGLT2-gátlók, pioglitazon), a korai kombinációs terápia, az egyszerű, a betegek számára könnyen elfogadható kezelési módok alkalmazása részesítendő előnyben (8, 64, 65). A fentiekben áttekintettük a napi egyszer alkalmazandó GLP1-receptor-agonista liraglutiddal nyert újabb adatokat, megemlítve a pleiotróp hatásokat, amelyek a kedvező klinikai végkimeneti események hátterében állhatnak. Természetesen a fenti adatok a közeljövőben várhatóan nagymértékben tovább fognak bővülni.

Rövidítések:

AASLD=American Association for the Study of Liver Diseases; **ACC**=acetyl-CoA carboxylase; **ACE**=angiotenzin-konvertáló enzim; **ADMA**=aszimmetrikus dimetil-arginin; **AMPK**=AMP-activated protein kinase; **apoB**=apolipoprotein-B; **ARB**=angiotenzinreceptor-blokkoló; **ATP**=adenozin-trifoszfát; **BMI**=testtömegindex; **BNP**=B-típusú natriuretikus peptid; **CI**=konfidencia intervallum; **CV**=kardiiovaszkuláris; **DDP4**=dipeptidil-peptidáz-4; **ELIXA**=Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome trial; **EMA**=European Medical Agency; **EMPA-REG OUTCOME**=Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes; **eNOS**=endothelialis NO-szintáz; **EXAMINE**=EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome; **FA**=fatty acid synthetase; **FDA**=Food and Drug Administration; **FFA**=szabad zsírsav; **FGF-21**=fibroblast-növekedési faktor-21; **Fox-O1**=forkhead box O1; **GFR**=glomerularis filtrációs ráta; **GLP1**=glucagon-like peptid-1; **HDL**=high-density lipoprotein; **HR**=hazard ratio; **hsCRP**=nagy-érzékenységű C-reaktív protein; **HUVEC**=humán umbilicális endothel sejt; **IRI**=iszkémiás/reperfúziós károsodás; **LAR**=long-acting released; **LDL**=low-density lipoprotein; **LEAD**=Liraglutide Effect and Action in Diabetes; **LEADER**=Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; **LEAN**=Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis; **LIBRA**=Liraglutide and Beta-cell RepAir; **MACE**=major adverse cardiac events; **MAPK**=mitogén aktiválta protein-kináz; **MR**=mágneses rezonancia; **NADP**=nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; **NAFLD**=nem alkoholos zsírmáj; **NASH**=nem alkoholos steatohepatitis; **NO**=nitrogén-monoxid; **NYHA**=New York Heart Association; **PAI1**=plazminogén-aktivátor inhibitor-1; **PI3K**=foszfatidil-inozitol-3-OH-kináz; **PIVENS**=Pioglitazon versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis; **RAS**=renin-angiotenzin rendszer; **SAVOR-TIMI 53**=The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 trial; **SCALE**=Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence; **SGLT2**=nátrium-glükóz kotranszporter-2; **SREBP**=sterol regulatory element-binding protein; **T2DM**=2-es típusú diabetes mellitus; **TECOS**=Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; **TGFβ**=transforming growth factor beta-1; **TNFα**=tumor-nekrózis faktor-α; **VCAM1**=Vascular cell adhesion protein-1

IRODALOM

- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26
- White WB, Cannon CP, Hell er SR, et al. EXAMINE Investigators: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
- Kankanala SR, Syed R, Gong Q, et al. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: recent evidence on heart failure. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2450–8.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
- Gupta P, White WB: Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2016 Sep; 21: 1–13.
- Bonadonna RC, Borghi C, Consoli A, Volpe M. Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: Primum non nocere. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 759–66.
- Balogh Z, Sira L. A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének új megközelítése, fókuszban a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló empagliflozin. *Az elméletől a klinikai gyakorlatig. Diabetol Hung* 2015; 23: 93–98.
- Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014; 40 (Suppl 1): S4–S11.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499–508.
- Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives. *Cardiovasc Diabetol* 2016 Aug 27; 15: 123. doi: 10.1186/s12933-016-0440-3.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1115–22.
- Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20: 725–729.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al, LEADER Trial Investigators: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
- Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, et al. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Aug 11; 15: 111. doi: 10.1186/s12933-016-0431.
- Yabe D, Seino Y. Cardiovascular safety trials of incretin-based drugs: What do they mean? *J Diabetes Investig.* 2016 Sep 9. doi: 10.1111/jdi.12576. [Epub ahead of print]
- Kalra S. Follow the LEADER-Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial. *Diabetes Ther* 2016 Sep 9. [Epub ahead of print]
- Frederiksen TM, Sønderby P, Ryberg LA, et al. Oligomerization of a Glucagon-like Peptide 1 Analog: Bridging Experiment and Simulations. *Biophys J* 2015; 109: 1202–13.
- Winkler G, Jermendy Gy. Liraglutid – az incretinmimetikumok új képviselője. *Diabetol Hung* 2010; 18: 137–145.
- Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 673–88.
- McClellan PL, Parthasarathy V, Favier E, Holscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer’s disease. *J Neurosci* 2011; 31: 6587–6594.
- Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol* 2011; 108 (3 Suppl): 33B–41B.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022–1839 Study Group: A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22.
- Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1119–29.
- Shiraki A, Oyama J, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF-α-induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375–382.
- Ke J, Wei R, Yu F, Zhang J, Hong T. Liraglutide restores angiogenesis in palmitate-impaired human endothelial cells through PI3K/Akt-Foxo1-GTPCH1 pathway. *Peptides* 2016; 86: 95–101.
- Rizzo M, Maria Patti A, Di Bartolo V, et al. Effect of liraglutide on carotid intima-media thickness in patients with type-2 diabetes: a 4-month prospective study (Abstract 418-P). *Diabetes* 2012; 61 (Suppl 1): A109.
- Paragh Gy, Sira L, Balogh Z. Incretin-alapú kezelések lehetséges kardiiovaszkuláris hatásai. *Metabolizmus* 2013; 11: 176–184.
- Balestrieri ML, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment. *Diabetes* 2015; 64: 1395–406.
- Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015; 2015:157201. doi: 10.1155/2015/157201. Epub 2015 Jan 20.
- Lutz TA, Osto E. Glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 257–63.
- Buse J, Rosenstock J, Sesti G, for the LEAD 6 Study Group et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.

34. Buse JB, Nauck MA, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117–124.
35. Hodson DJ, Mitchell RK, Bellomo EA, et al. Lipotoxicity disrupts incretin-regulated human β cell connectivity. *J Clin Invest* 2013; 123: 4182–94.
36. Tanabe A, Kaneto H, Kamei S, et al. Clinical effects of liraglutide are possibly influenced by hypertriglyceridemia and remaining pancreatic β -cell function in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1201–3.
37. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008; 25: 1129–1131.
38. Verge D, López X. Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6: 191–200.
39. Forst T, Michelson G, Ratter F, et al. Addition of liraglutide in patients with type 2 diabetes well controlled on metformin monotherapy improves several markers of vascular function. *Diabet Med* 2012; 29: 1115–1118.
40. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Activation and Platelet Function: Beyond Glycemic Control. *Diabetes* 2016; 65: 1487–9.
41. Kramer CK, Zinman B, Choi H, et al. The Impact of Chronic Liraglutide Therapy on Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes: Insight From the LIBRA Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3702–9.
42. Wang YG, Yang TL. Liraglutide reduces fatty degeneration in hepatic cells via the AMPK/SREBP1 pathway. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1777–1783.
43. Stranges P, Khanderia U. Diabetes and cardiovascular disease: focus on glucagon-like peptide-1 based therapies. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3: 185–201.
44. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–5.
45. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187–215.
46. Inoue T, Inoguchi T, Sonoda N, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against cardiac steatosis, oxidative stress and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Atherosclerosis* 2015; 240: 250–9.
47. Wroge J, Williams NT. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in Cardiac Disorders. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 1041–1050.
48. Arturi F, Succuro E, Miceli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine* 2016 Nov 9. [Epub ahead of print]
49. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975–983.
50. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A. Extra-hepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174–1197.
51. Bell LN, Wang J, Muralidharan S, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. *Hepatology* 2012; 56: 1311–8.
52. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2016 Sep 19. pii: gutjnl-2016–312431. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312431. [Epub ahead of print].
53. Yang M, Zhang L, Wang C, et al. Liraglutide increases FGF-21 activity and insulin sensitivity in high fat diet and adiponectin knockdown induced insulin resistance. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48392. doi: 10.1371/journal.pone.0048392
54. Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep* 2016 Sep 16; 6:33251. doi: 10.1038/srep33251.
55. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Oct 12: jc20162775. [Epub ahead of print]
56. Armstrong MJ, Hull D, Guo K. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 399–408.
57. Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies: a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7356–65.
58. Armstrong, MJ, Gaunt, P, Aithal, GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679–690.
59. von Websky K, Reichetzeder C, Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 54–60.
60. Vallon V, Docherty NG. Intestinal regulation of urinary sodium excretion and the pathophysiology of diabetic kidney disease: a focus on glucagon-like peptide 1 and dipeptidyl peptidase 4. *Exp Physiol* 2014; 99: 1140–5.
61. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231:57–61.
62. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes* 2013; 4: 190–201.
63. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 222–230.
64. Schatz H. After EMPA-REG OUTCOME and LEADER: Already a “New Era” in Therapy of Type 2 Diabetes? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 459–460.
65. Trujillo JM, Wettergreen SA, Nuffer WA, et al. Cardiovascular Outcomes of New Medications for Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016 Nov 11. [Epub ahead of print].