



REDAKTOR DZIAŁU  
prof. dr hab. n. med.  
Stefan Chłopicki  
Kierownik Zakładu  
Farmakologii  
Doświadczalnej  
Katedry Farmakologii  
Collegium Medicum  
UJ, Kraków

## Od redakcji

Odkrycie efektu inkretynowego, aktywnych peptydów odpowiedzialnych za ten efekt, w tym peptydu GLP-1 (peptyd glukagonopodobny typu 1), oraz późniejszy rozwój farmakologii układu GLP, który doprowadził do rozwoju analogów GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd) i inhibitorów dipeptydylopeptydazy typu IV (DPP-IV) rozkładającej endogenny GLP-1 (sitagliptyna, wildagliptyna), stanowią doskonały przykład nowoczesnego i racjonalnego rozwoju nowych leków. Zdumiewający w tej historii jest fakt, że skutki działania analogów GLP-1 lub inhibitorów DPP-IV nie ograniczają się tylko do modulacji uwalniania i działania insuliny i regulacji homeostazy glukozy, jak sądzono pierwotnie. Aktywacja farmakologiczna układu GLP-1 wpływa korzystnie na profil lipidowy, zwiększając stężenie HDL, obniża ciśnienie tętnicze krwi, działa kardioprotekcyjnie, przeciwzapalnie i moduluje czynność śródbłonka naczyniowego. Mechanizmy opisanych wyżej skutków stymulacji aktywności układu GLP-1 wymagają wyjaśnienia. Nie ma też pewności, czy za aktywność endogennego układu GLP-1 odpowiada główny peptyd tego układu, jakim jest GLP-1, czy jego metabolity (np. GLP9-36), czy zależy ona wyłącznie od jednego jak dotąd opisanego i scharakteryzowanego receptora dla GLP-1 (receptor GLP-1R), czy od innych receptorów. Rozwój wiedzy na temat fizjologii i farmakologii układu GLP-1, który dokonał się w ostatnich latach, z jednej strony ukazuje złożoność tego układu, a z drugiej przekonuje, że zastosowanie analogów GLP-1 lub innych leków aktywujących układ GLP-1 w cukrzycy może przynieść nie tylko korekcję zaburzeń homeostazy glukozy, ale również szereg korzystnych działań na układ sercowo-naczyniowy, w tym działanie kardioprotekcyjne, przeciwzapalne i naczynioprotekcyjne. Gorąco polecam lekturę artykułu Sulistio i wsp. który całościowo opisuje zagadnienia dotyczące farmakologii układu GLP-1 oraz uzupełniające je doskonałe komentarze napisane przez znawców tych zagadnień – profesora Janusza Gumprechta z Zabrze oraz profesora Marka Treimana z Kopenhagi.

*Stefan Chłopicki*

# Leczenie analogami GLP-1: nowa klasa leków przeciwcukrzycowych o potencjalnym działaniu kardioprotekcyjnym

Melanie Sulistio, MD, Curtis Carothers, MD, Mandeep Mangat, BS, Mike Lujan, BS, Rene Oliveros, MD, Robert Chilton, DO

## Adres do korespondencji:

Robert Chilton, DO  
University of Texas Health Science Center, 27971 Smithson Valley,  
San Antonio, TX 78261, USA  
e-mail: chilton@uthscsa.edu

Current Atherosclerosis Reports 2009; 11:93-99

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z głównych przyczyn śmierci w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie, dlatego stale poszukuje się lepszych metod ich leczenia w celu poprawy rokowania. Niedawne badania zwróciły uwagę na mechanizmy działania peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1). Nie tylko wykazano jego korzystny wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (cukrzyca, parametry lipidowe, kontrola masy ciała), ale również w badaniach na zwierzętach stwierdzono korzystny wpływ na mięsień sercowy niezależnie od wpływu na kontrolę glikemii i redukcji masy ciała. W niniejszym przeglądzie omówiono biologię GLP-1 i jego wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a także bezpośredni korzystny wpływ GLP-1 na sercowo-naczyniowe wyniki leczenia w badaniach na zwierzętach.

## Wprowadzenie

Od dawna wiadomo, że cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka przyczyniającym się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Kardiolodzy intensywnie leczą zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze oraz zwalczają uzależnienie od tytoniu, ale dotychczas nieco zaniedbywali problem cukrzycy. Cukrzyca typu 2 występuje u wielu pacjentów hospitalizowanych z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego, a tacy chorzy są bardziej zagrożeni zgonem w czasie ostrego incydentu lub dalszej obserwacji [1].

Większość pacjentów z cukrzycą typu 2 ma nadwagę lub jest otyłych. Ten nadmierny wzrost masy ciała dodatkowo przyczynia się do rozwoju choroby poprzez nasilenie insulinooporności, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego i niewydolności komórek  $\beta$  trzustki, co napędza błędne koło procesów patofizjologicznych [2]. Redukcja masy ciała powinna być jednym z głównych celów leczenia u osób z nadwagą i cukrzycą typu 2, ale rzadko udaje się to osiągnąć. Co gorsza, przyrost masy ciała jest

oczekiwanym i akceptowanym zjawiskiem w czasie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną lub tiazolidynodionami. Istotne zwiększenie masy ciała związane z podawaniem pochodnych sulfonilomocznika i insuliny nie jest błahym zjawiskiem, ponieważ powoduje nasilenie znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, potencjalnie przyczyniając się do wzrostu ryzyka makroangiopatii. Co więcej, poszczególne leki przeciwcukrzycowe różnią się wpływem na profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Na przykład pochodne sulfonilomocznika wywierają niewielki lub nie wywierają żadnego wpływu na oporność na insulinę, ciśnienie tętnicze, profil lipidowy lub czynniki krzepnięcia. W dużych badaniach kohortowych wskazywano nawet na potencjalny niekorzystny wpływ tych leków na rokowanie sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2 [3-5].

Lepsza kontrola glikemii jest wciąż głównym sposobem zapobiegania powikłaniom mikronaczyniowym cukrzycy. Jeżeli natomiast chodzi o uzyskanie korzystnego wpływu na powikłania makronaczyniowe, to ważniejszy

może być wybór leku, który wykorzystuje się do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi [6]. W tym artykule omówiono leczenie analogami peptydu glukagonopodobnego typu 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), będącymi nową klasą leków przeciwcukrzycowych o potencjalnym działaniu wykraczającym poza samą kontrolę glikemii, które może ostatecznie wpływać na rokowanie sercowo-naczyniowe u tych chorych.

## Fizjologia GLP-1

GLP-1 powstaje w wyniku ekspresji genu dla proglukagonu w komórkach L w jelicie krętym i okrężnicy. W odpowiedzi na posiłek wydzielane są dwie odmiany GLP-1, GLP-1 (1-37) oraz GLP-1 (7-36), ale postacią dominującą w krwiobieg jest skrócona cząsteczka GLP-1 (7-36) [7]. Stężenie GLP-1 zwiększa się w ciągu minut po przyjęciu pokarmu, na długo przed pojawieniem się tego pokarmu w jelicie, co wskazuje na aktywację komórek L przez sygnał nerwowy [7]. GLP-1 wywiera korzystny wpływ na homeostazę glukozy, regulując: 1) czynność hormonów wysp trzustkowych (insuliny i glukagonu); 2) dowóz składników odżywczych oraz 3) spożycie pokarmów.

Receptory GLP-1 ulegają ekspresji nie tylko w trzustce, ale również w tkankach obwodowych, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym, sercu, nerkach, płucach i przewodzie pokarmowym [8,9]. Receptory GLP-1 znajdują się w kardiomiocytach, wśierdzu, śródbłonku naczyń mikrokrążenia i komórkach mięśni gładkich w naczyniach wieńcowych [10••]. Wydaje się, że GLP-1 powoduje nie tylko działanie regulujące glikemię i hamujące łaknienie, ale również neurotroficzne, neuroprotektoryjne i kardioprotektoryjne [11-16]. W hodowlach komórkowych GLP-1 działa za pośrednictwem białek G sprzężonych z cyklazą adenylową, prowadząc do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego monofosforanu adenozyliny oraz aktywacji kinazy białkowej A [17].

Głównym ograniczeniem GLP-1 pod względem możliwości zastosowania terapeutycznego jest krótki czas półtrwania tego związku (poniżej 2 minut). GLP-1 jest szybko trawiony przez ulegającą powszechnej ekspresji dipeptydylopeptydazę typu IV (DPP-IV), która odcina dwa aminokwasy od N końca cząsteczki, powodując powstanie GLP-1 (9-36), który wykazuje niewielką aktywność regulującą glikemię, ale może wpływać na układ sercowo-naczyniowy [18]. Aby przezwyciężyć problem szybkiej degradacji GLP-1, opracowano dwie grupy leków: 1) agonistów receptora GLP-1 opornych na metabolizowanie przez DPP-IV oraz 2) inhibitory DPP-IV nasilające działanie natywnego lub endogennego GLP-1. Najdokładniej zbadanymi związkami są eksenatyd (Byetta, Amylin Pharmaceuticals, San Diego, Kalifornia, Stany Zjednoczone), który został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia cukrzycy typu 2; liraglutyd (Victoza, Novo Nordisk, Princeton, New Jersey, Stany Zjednoczone), który został zgłoszony do rejestracji przez FDA; sitagliptyna (Januvia, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Stany Zjednoczone), która została zareje-

strowana przez FDA do leczenia cukrzycy typu 2; oraz wildagliptyna (Galvus, Novo Nordisk, Princeton, New Jersey, Stany Zjednoczone), która została zgłoszona do rejestracji przez FDA. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi analogów GLP-1 (eksenatyd i liraglutyd) są nudności i wymioty. W czasie leczenia nie opisywano zmian w elektrokardiogramie ani pogorszenia czynności wątroby lub nerek. Oba leki powodują z czasem istotne zmniejszenie masy ciała. Donoszono o rzadkich przypadkach zapalenia trzustki w czasie stosowania eksenatydu, ale częstość występowania tych incydentów była podobna do częstości występowania zapalenia trzustki, którą obserwuje się w populacji ogólnej osób z cukrzycą typu 2. Zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z metforminą lub tiazolidynodionami eksenatyd i liraglutyd nie wywołują hipoglikemii. Sitagliptyna i wildagliptyna są inhibitorami DPP-IV, które przywracają fizjologiczne stężenia GLP-1 i charakteryzują się podobnym profilem działań niepożądanych jak analogi GLP-1. W czasie stosowania sitagliptyny opisywano rzadkie przypadki zespołu Stevena-Johnsona.

W dalszych częściach tego artykułu opisano działania GLP-1 w stężeniach farmakologicznych uzyskiwanych podczas wlewu ciągłego GLP-1 bądź też wywołiwane poprzez podawanie dwóch analogów GLP-1 – eksenatydu lub liraglutytu.

## Leczenie analogami GLP-1 zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe

Redukcja masy ciała ma zasadnicze znaczenie w leczeniu cukrzycy. Przed wprowadzeniem eksenatydu żaden z leków przeciwcukrzycowych nie pozwalał na rozwiązanie problemu nadmiernego przyrostu masy ciała, który leży u podłoża epidemii cukrzycy. Po trzech latach stosowania eksenatydu dochodzi do zmniejszenia masy ciała przeciętnie o 5,3 kg, a w przybliżeniu 50% pacjentów leczonych eksenatydem traci 5% początkowej masy ciała. Z przeprowadzonych metaanaliz wynika zaś, że zmniejszenie masy ciała o 5% (czyli przeciętnie o mniej więcej 5 kg) powoduje zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 4 mm Hg, całkowitego stężenia cholesterolu i cholesterolu LDL o 5-8 mg/dl, a stężenia triglicerydów o mniej więcej 18 mg/dl [19].

Teoretycznie rzecz biorąc, już samo przerwanie spirali przyrostu masy ciała u chorych na cukrzycę może spowodować zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Opublikowano wyniki kilku krótkoterminowych (6-12 miesięcy) randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych z zastosowaniem zarówno eksenatydu, jak i liraglutytu, które mogą ułatwić poznanie wpływu farmakologicznej substytucji GLP-1 na znane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

### WPLYW NA CIŚNIENIE TĘTNICZE

W przeciwieństwie do sprzecznych danych na temat wpływu GLP-1 na eferentną aktywność współczulną, któ-

re uzyskano w modelach zwierzęcych, wyniki prób klinicznych zgodnie wskazują na zmniejszenie ciśnienia tętniczego i brak niekorzystnego wpływu na częstość rytmu serca. W przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z dwóch randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których bezpośrednio porównano eksenatydy z insuliną ( $n=1050$ ), Okerson i wsp. [20] stwierdzili istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego pod wpływem eksenatydu w porównaniu z insuliną (zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 4,9 mm Hg w grupie leczonej eksenatydem w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,5 mm Hg w grupie leczonej insuliną;  $p < 0,0001$ ). Dodatkowe potwierdzenie tych danych uzyskali autorzy badania LEAD (Liraglutide Effects and Actions in Diabetes) [21], którzy oceniali inny analog GLP-1. Była to analiza połączonych danych z pięciu randomizowanych, kontrolowanych placebo prób klinicznych z użyciem liraglutynu, który stosowano w połączeniu z różnym leczeniem przeciw cukrzycowym przez 52 tygodnie u 1041 pacjentów. Autorzy stwierdzili, że stosowanie liraglutynu wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem zarówno ciśnienia skurczowego (-2,7 mm Hg), jak i ciśnienia rozkurczowego (-4,5 mm Hg) w porównaniu z placebo. Tę różnicę ciśnienia zaobserwowano w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia i nie można jej było przypisywać zmniejszeniu masy ciała. W próbach klinicznych III fazy, w których stosowano preparat eksenatydu podawany raz na tydzień, stwierdzono podobne istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Przeciętnie po 6 miesiącach leczenia u chorych na cukrzycę typu 2 przypisanych do podawania eksenatydu raz na tydzień uzyskano zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 4,7 mm Hg (95% przedział ufności [PU] od -6,8 do -2,6), a ciśnienia rozkurczowego o 1,7 mm Hg (95% PU od -3,1 do -0,3) [22••]. Dane dotyczące wpływu inhibitorów DPP-IV na ciśnienie tętnicze są bardziej ograniczone.

### WPŁYW NA PROFIL LIPIDOWY

Ze względu na zmniejszenie masy ciała pod wpływem eksenatydu można oczekiwać wpływu tego leku na profil lipidowy. W podgrupie pacjentów otrzymujących eksenatydy i obserwowanych przez 3,5 roku stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia triglicerydów o 12% ( $p=0,0003$ ), całkowitego stężenia cholesterolu o 5% ( $p=0,0007$ ) i stężenia cholesterolu LDL o 6% ( $p < 0,0001$ ), natomiast stężenie cholesterolu HDL zwiększyło się o 24% ( $p < 0,0001$ ) [23]. Jak można było oczekiwać, największą poprawę parametrów lipidowych obserwowano u tych pacjentów, u których redukcja masy ciała była największa. Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ dane uzyskano w wybranej grupie pacjentów i nie ma grupy kontrolnej, z którą można by dokonać porównania. Rzeczywisty wpływ leku na parametry lipidowe musi zostać określony we właściwie kontrolowanej próbie klinicznej.

Coraz więcej danych wskazuje na to, że choroba wieńcowa może wiązać się z zaburzonym poposiłkowym metabolizmem lipidów [24-26]. Poposiłkowe nieprawidłowości dotyczące lipoprotein są częstsze u osób z cukrzycą typu 2, co może częściowo tłumaczyć większą częstość występo-

wania chorób układu sercowo-naczyniowego obserwowaną u pacjentów z cukrzycą. Poposiłkowa hipertriglicerydemia jest również jednym z głównych czynników wpływających na stres oksydacyjny i upośledzoną czynność śródbłonna, które odgrywają ważną rolę w rozwoju miażdżycy. Bunck i wsp. [27] porównali wpływ eksenatydu i insuliny na poposiłkowe stężenia lipidów u 69 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą. Po roku u osób leczonych eksenatydem stwierdzono istotnie mniejsze poposiłkowe wahania stężenia triglicerydów (zmiana pola pod krzywą  $-246 \pm 60$  mg min/dl) w porównaniu z insuliną glarginą (zmiana pola pod krzywą  $-58 \pm 63$  mg  $\times$  min/dl;  $p=0,014$ ), a także istotne zmniejszenie poposiłkowego stężenia apolipoproteiny B-48, natomiast stężenie apolipoproteiny A-I nie uległo zmianie. Te istotne różnice poposiłkowej lipemii występowały pomimo braku różnic ogólnej kontroli glikemii między dwoma grupami [27].

### WPŁYW NA WSKAŹNIKI STANU ZAPALNEGO

Oprócz ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów istnieją również inne ważne wskaźniki molekularne i markery zapalenia, które są czynnikami ryzyka miażdżycy. W hodowli ludzkich komórek *in vitro* Dear i wsp. [28] ocenili wpływ liraglutynu na ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych typu 1 (VCAM-1), cząsteczki adhezji międzykomórkowej typu 1 (ICAM-1) oraz selektyny E. Początkowa ekspozycja na glukozę w stężeniu 10  $\mu$ mol/l przez 48 godzin powodowała istotne zwiększenie stężenia markerów. Późniejsze podanie liraglutynu wiązało się natomiast z istotnym zmniejszeniem ilości mRNA dla PAI-1, VCAM-1 i ICAM-1 (nie stwierdzono istotnej zmiany ilości mRNA dla selektyny E) [28]. Markery te są oceniane w trwających próbach klinicznych z użyciem zarówno eksenatydu, jak i liraglutynu. Ze zwiększoną częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego wiąże się również zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. Wśród pacjentów leczonych eksenatydem przez 82 tygodnie, u których stężenie białka C-reaktywnego na początku obserwacji wynosiło 3,21 mg/l, stwierdzono jego istotne zmniejszenie o 1,35 mg/l. W podgrupie osób, u których duże ryzyko określono na podstawie stężenia białka C-reaktywnego przekraczającego 3 mg/l, pod wpływem leczenia eksenatydem uzyskano zmniejszenie stężenia CRP o 50% [29]. W przyszłości może się okazać, że te zmiany na poziomie molekularnym wywoływane przez GLP-1 mogą wywierać wpływ na nasiloną miażdżycę związaną z cukrzycą typu 2.

### WPŁYW NA CZYNNOŚĆ ŚRÓDBŁONKA

Powszechnie przyjmuje się, że u pacjentów z upośledzeniem zdolności do rozkurczu naczyń (tj. z upośledzoną czynnością śródbłonna) ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest zwiększone. Nystrom i wsp. [30] zbadali wpływ ciągłego wlewu GLP-1 u zdrowych osób oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 i stabilną chorobą wieńcową w randomizowanej próbie klinicznej ze skrzyżowaniem grup. U chorych na cukrzycę typu 2 ( $n=12$ ) GLP-1 zwiększał dwukrotnie średnicę tętnicy ramiennej, nato-

miast w grupie kontrolnej osób zdrowych ( $n=10$ ) nie obserwowano zmiany tego parametru [30].

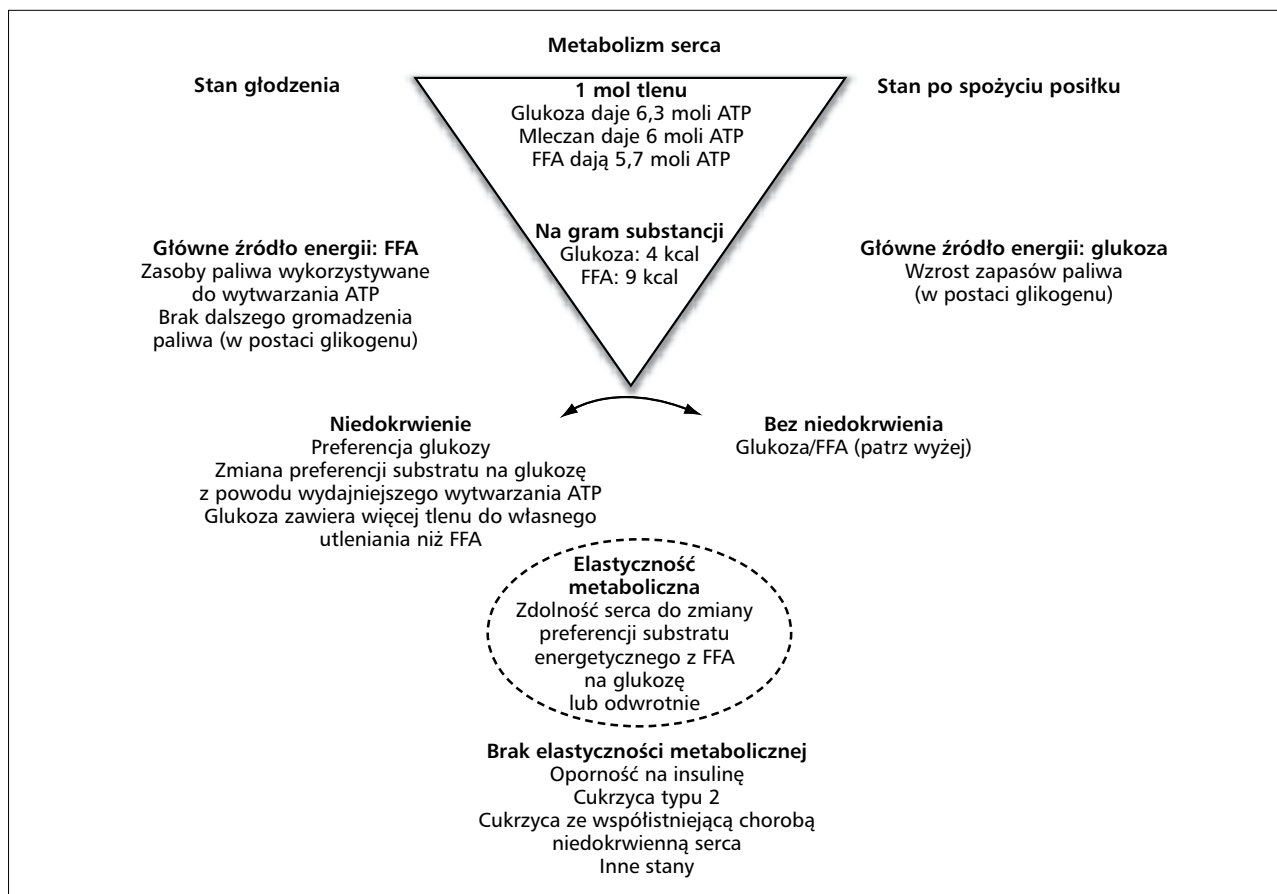
Próbując określić oddziaływanie GLP-1 na naczynia niezależnie od innych hormonów, na które wpływa GLP-1, takich jak insulina i glukagon, autorzy opracowali skomplikowany model euglikemicznej klamry somatostatynowo-trzustkowej, w którym ręcznie podawano insulinę, glukagon oraz hormon wzrostu. Przepływ krwi w obrębie przedramienia mierzono za pomocą żyłnej pletyzmografii okluzyjnej, podając do tętnicy ramiennej acetylocholinę i nitroprusydek sodu we wlewie z różną prędkością przed dożylnym wlewem GLP-1 oraz po nim. W ramach tego badania zdrowych uczestników przypisywano losowo do podawania placebo, glibepirydu lub gliburydu (dwóch pochodnych sulfonilomocznika stosowanych powszechnie jako leki przeciwcukrzycowe). Jak wykazano uprzednio, wlew GLP-1 wywoływał rozkurcz naczyń, ale jednocześnie podawanie gliburydu znosiło wywołany przez GLP-1 rozkurcz naczyń pod wpływem acetylocholino, natomiast glibepiryd nie wpływał na poprawę czynności śródbłonna pod wpływem GLP-1. Dane te wskazują na potencjał interakcji lekowych interferujących z ochronnymi mechanizmami indukowanymi przez GLP-1 w mięśniu sercowym. Mechanizmy biologiczne leżące u podłoża obserwowanej różnicy między tymi dwoma pochodnymi sulfonilomocznika muszą jeszcze zostać wyjaśnione [31].

## Eksperymentalne dowody wpływu GLP-1 na metabolizm mięśnia sercowego

### NOWE SPOJRZENIE NA PODSTAWOWE ZASADY RZĄDZĄCE METABOLIZMEM MIĘŚNIA SERCOWEGO

Serce zużywa więcej energii niż jakikolwiek inny narząd. Źródłem energii w mięśniu sercowym, które umożliwia skurcz oraz zależną od wapnia aktywność siateczki śródplazmatycznej, jest trifosforan adenozy (ATP). W mięśniu sercowym ATP jest wytwarzany głównie w mitochondriach na drodze fosforylacji oksydacyjnej. Udokumentowali to Mootha i wsp. [32], którzy badali zwierzęta w czasie maksymalnego lub prawie maksymalnego obciążenia i stwierdzili, że w warunkach, w których nie dochodzi do niedokrwienia mitochondria wytwarzają 95% ATP w mięśniu sercowym, a co 10 sekund następuje prawie całkowity obrót puli ATP. Oznacza to, że w zdrowym mięśniu sercowym szybkość wykorzystywania ATP jest bardzo ściśle związana z szybkością hydrolizy ATP (zapotrzebowania), co powoduje, że zawartość ATP (podaż) pozostaje stała nawet w przypadku znacznego wzrostu pojemności minutowej.

W sercu istnieją dwa główne źródła wytwarzania energii (ATP): wolne kwasy tłuszczowe (FFA) i glukoza. Źródło



#### RYCINA

Schemat metabolizmu serca ułatwiający zrozumienie zmian preferencji substratu energetycznego w mięśniu sercowym. ATP – trifosforan adenozy; FFA – wolne kwasy tłuszczowe. (Zaadaptowane z: Kelley i wsp. [55].)



dłem większości wytwarzanego ATP jest utlenianie FFA, które w warunkach prawidłowych dostarcza nawet 60-90% energii. Wykorzystywanie FFA jako preferowanego źródła energii jest uzasadnione, ponieważ tłuszcze mają większą wartość energetyczną (9 kcal na gram) niż glukoza (4 kcal na gram). Zdrowe serce musi jednak adaptować się do różnych warunków i czynników, takich jak nagła zmiana obciążenia, zmiany dostępności źródeł energii, wpływ krążących hormonów (takich jak insulina i katecholaminy) oraz niedokrwienie. W odpowiedzi na zmieniające się warunki serce może zmieniać wykorzystanie substratów, aby korzystać z najwydajniejszego szlaku wytwarzania ATP [33]. W stanie głodzenia stężenie FFA jest duże i dlatego stanowią one wtedy główny substrat, natomiast po spożyciu posiłku duże stężenie glukozy stanowi sygnał dla organizmu, który prowadzi do zmiany głównego źródła energii (rycina) [34].

Niedokrwienie wywołuje przesunięcia metaboliczne prowadzące do zwiększenia utleniania glukozy i zmniejszenia utleniania kwasów tłuszczowych. Zmniejszenie dowozu tlenu powoduje szybką zmianę metabolizmu i wykorzystywanie glukozy jako głównego substratu w procesach utleniania. W tych warunkach jest to bowiem najwydajniejszy szlak wytwarzania ATP, gdyż wytwarzanie ATP z glukozy wymaga znacznie mniej tlenu niż wytwarzanie ATP w wyniku utleniania kwasów tłuszczowych [35••].

Zewnętrzne warunki dyktują więc wykorzystanie substratów, ale wybór substratu wpływa również na sprawność pracy serca. Coraz więcej danych wskazuje na to, że kurczliwość serca jest większa, kiedy utleniana jest glukoza, a nie FFA [34].

## GLP-1 zwiększa wychwyt glukozy przez mięsień sercowy

Metabolizm serca w czasie niedokrwienia ilustruje wiele nieprawidłowości obserwowanych w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego. Wczesnym uzasadnieniem wlewu glukozy, insuliny i potasu jako uzupełniającego leczenia metabolicznego w świeżym zawałe mięśnia sercowego była chęć zwiększenia wychwytu glukozy przez mięsień sercowy, sprzyjającego utlenianiu glukozy i zwiększeniu wytwarzania ATP. Niestety, ze względu na złożoność tego schematu postępowania (w tym czas poświęcany przez personel pielęgniarstwa), zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz obciążenie objętościowe u pacjentów z grupy ryzyka z małą frakcją wyrzutową zagrożenia związane z takim leczeniem przewyższają korzyści. Natomiast strategia wykorzystania GLP-1 może przynieść analogiczne korzyści do podawania insuliny, ale bez niepożądanych działań w postaci hipoglikemii, złożoności leczenia i przeciążenia objętościowego wywołanego potrójnym wlewem.

Większość badań przedklinicznych, w których stwierdzono korzystny wpływ GLP-1 na kurczliwość lewej komory, przeprowadzili Shannon i wsp. [36-38]. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że GLP-1: 1) wpływa korzystnie na wrażliwość mięśnia sercowego

na insulinę i wychwyt glukozy; 2) zwiększa objętość wyrzutową i pojemność minutową; 3) zmniejsza objętość końcoworozkurczową lewej komory, częstość rytmu serca i systemowy opór naczyniowy oraz 4) w następstwie przewlekłego podawania powoduje zwiększenie przeżywalności [36-38].

Nikolaidis i wsp. [14] zbadali wpływ 72-godzinnej wlewu GLP-1 u pacjentów z grupy dużego ryzyka ( $n=10$ ) ze świeżym zawałem mięśnia sercowego i upośledzoną czynnością skurczową (frakcja wyrzutowa  $<40\%$ ), których poddawano przezskórnej interwencji wieńcowej, w porównaniu z nieleczoną grupą kontrolną. W obu grupach stosowano standardowe leczenie po zawałe mięśnia sercowego i pierwotnej angioplastyce, obejmujące kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, heparynę, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz statyny. W grupie kontrolnej nie stwierdzono zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory (z 28 na 29%), natomiast wśród pacjentów otrzymujących GLP-1 nastąpiła istotna poprawa (zwiększenie frakcji wyrzutowej z 29 do 39%;  $p < 0,01$ ). Tę poprawę obserwowano zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i u pacjentów bez cukrzycy. W grupie otrzymującej GLP-1 stwierdzono również istotne zmniejszenie wskaźnika regionalnych zaburzeń czynności skurczowej (o 21%;  $p < 0,001$ ), wskazujące na poprawę kurczliwości. Leczenie za pomocą GLP-1 w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego wiązało się w sumie z istotną poprawą globalnej frakcji wyrzutowej lewej komory, będącej jednym z najważniejszych wskaźników przeżywalności u pacjentów z chorobami serca. Dodatkowo inotropowe działanie GLP-1 wykazano w małej grupie pacjentów z niewydolnością serca w III-IV klasie czynnościowej według NYHA, u których w ciągu 5 tygodni leczenia uzyskano zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory z 21 do 27% [39]. Podawanie GLP-1 w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych (przez 12 godzin przed operacją, a następnie 48 godzin po operacji) spowodowało istotną poprawę kontroli glikemii oraz zmniejszenie zapotrzebowania na leki inotropowe i naczynioaktywne [39].

Na razie nie wiadomo, czy GLP-1 wywiera bezpośredni wpływ na mięsień sercowy na poziomie komórkowym, czy też wszystkie korzyści z jego podawania są związane z obserwowanym zwiększeniem wychwytu glukozy przez mięsień sercowy. Te wstępne dane wskazują jednak, że u pacjentów z chorobami serca ta nowa klasa leków może przynosić korzyści wykraczające poza samą kontrolę glikemii.

## Wpływ GLP-1 na hartowanie przez niedokrwienie i modyfikowaną reperfuzję

Ochrona mięśnia sercowego w czasie ostrego niedokrwienia ma zasadnicze znaczenie w kardiologii. Czynność skurczowa lewej komory pozostała po uszkodzeniu jest jednym z głównych czynników określających rokowanie. Harto-

wanie przez niedokrwienie (ischemic preconditioning) jest zjawiskiem polegającym na tym, że przemijające niedokrwienie, a następnie reperfuzja przed wystąpieniem zawału mięśnia sercowego zmniejszają wielkość zawału [40]. Na przykład dławica piersiowa występująca przed zawałem wiąże się z poprawą klinicznych wyników leczenia po zawałe mięśnia sercowego [41]. Zgodnie z obecnymi poglądami na temat ochronnych mechanizmów hartowania przez niedokrwienie wydaje się, że seria sygnałów wewnątrzkomórkowych obejmująca szlak 3-kinazy fosfatydyloinozytolu i kinazy białkowej B/Akt oraz kinazy typu 1 i 2 regulowane przez sygnały pozakomórkowe (ERK-1 i ERK-2) powoduje ostatecznie otwarcie mitochondrialnego kanału potasowego zależnego od ATP [42]. Mechanizm działania pochodnych sulfonilomocznika polega na zamykaniu zależnego od ATP kanału potasowego w komórkach wysp trzustki, co zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia i stymuluje wydzielanie insuliny. Pochodne sulfonilomocznika blokują również kanały potasowe zależne od ATP w komórkach serca i naczyń wieńcowych, zapobiegając rozkurczowi tych ostatnich w czasie niedokrwienia [43]. To niekorzystne działanie pochodnych sulfonilomocznika w czasie niedokrwienia może tłumaczyć relatywnie gorszy profil sercowo-naczyniowy tych leków u pacjentów z chorobą wieńcową [44,45].

Innym ważnym mechanizmem powodującym utratę kardiomiocytów w czasie niedokrwienia i reperfuzji jest apoptoza. Wykazano, że beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 zmniejszają umieralność wśród pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, a mechanizm ich działania można częściowo wytłumaczyć zdolnością tych leków do zmniejszania apoptozy [33,46,47]. Eksenatyd również aktywuje kinazę sprzyjającą przeżywalności (3-kinaza fosfatydyloinozytolu) i powoduje zmniejszenie apoptozy komórek u myszy otrzymujących streptozotocynę. Dane te wskazują na to, że stymulacja receptora GLP-1 mogłaby chronić przed apoptozą. Wyrażono pogląd, iż zwiększone stężenie cyklicznego monofosforanu adenozyne, znanego czynnika zwiększającego przeżywalność, może odgrywać ważną rolę w ochronie przed apoptozą komórek wraz z 3-kinazą fosfatydyloinozytolu, aktywującą następnie kinazę białkową B/Akt, która inaktywuje wiele białek proapoptotycznych (kaspaza-9 i białko BAD) i w ten sposób sprzyja przeżywalności komórek [48-51].

Podawanie GLP-1 razem z inhibitorem DPP-IV (wildagliptynę zastosowano w celu zapewnienia dłuższego czasu działania GLP-1) przed wystąpieniem niedokrwienia w modelu niedokrwienia i reperfuzji u gryzoni spowodowało istotne zmniejszenie rozległości zawału w porównaniu z grupą kontrolną oraz podawaniem wyłącznie inhibitora DPP-IV ( $26,7 \pm 2,7\%$  vs  $58,7 \pm 4,1\%$  w grupie kontrolnej i  $52,6 \pm 4,7\%$  w grupie otrzymującej tylko inhibitor DPP-IV;  $p < 0,0001$ ) [15].

Dokken i wsp. [52] ocenili wpływ, jaki na rozległość zawału mięśnia sercowego miało podawanie GLP-1 w czasie reperfuzji po okresie niedokrwienia serca. W modelu, w którym wykonywano torakotomię i zamykano gałąź przednią zstępującą lewej tętnicy wieńcowej u szczurów

dobrych pod względem wieku, wśród zwierząt otrzymujących GLP-1 ( $n=5$ ) zaobserwowano zmniejszenie wielkości obszaru zawału ( $17$  vs  $74\%$  lewej komory;  $p < 0,05$ ) w porównaniu z grupą kontrolną ( $n=4$ ). W izolowanym preparacie serca szczura podawanie eksenatydu w czasie reperfuzji wiązało się ze zmniejszeniem o 2,3 wielkości obszaru zawału. Wpływ ten był znoszony przez podawanie antagonisty receptora GLP-1, co wskazuje na to, że obserwowane korzyści są zależne od receptorów GLP-1 [53••]. W tym samym modelu niedokrwienia i reperfuzji serca Sonne i wsp. [53••] zbadali również wpływ eksenatydu i GLP-1 (9-36) na czynność mięśnia sercowego po reperfuzji. Zarówno eksenatyd, jak i GLP-1(9-36) powodowały istotną poprawę czynności lewej komory ocenianej na podstawie ciśnienia generowanego w lewej komorze oraz iloczynu częstości rytmu serca i skurczowego ciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że te wpływy były tylko częściowo znoszone przez podanie antagonisty receptora GLP-1, co wskazuje na udział innych receptorów. Donoszono, że liraglutyd również istotnie zmniejszał rozległość zawału w mysim modelu uszkodzenia serca w następstwie niedokrwienia i reperfuzji [54].

Ban i wsp. [10••] zaproponowali dwa szlaki tłumaczące kardioprotekcyjne działanie GLP-1. Jeden z tych szlaków jest zależny od receptora GLP-1 i obejmuje dodatnie działanie inotropowe, wpływ na wychwyt glukozy, hartowanie przez niedokrwienie oraz niewielkie działanie naczyniorozszerzające. Drugi szlak, niezależny od receptora GLP-1, przypisuje się działaniu metabolitu GLP-1, GLP-1(9-36). W eksperymencie przeprowadzonym przez tych autorów, GLP-1(9-36) wpływał korzystnie na poprawę czynności serca po okresie niedokrwienia i rozszerzał naczynia, ale nie powodował działania inotropowego [10••].

## Podsumowanie

Leczenie analogami GLP-1, takimi jak eksenatyd i liraglutyd, nie tylko zapewnia kontrolę stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę typu 2, ale również wywiera korzystny wpływ na wskaźniki i czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe oraz wskaźniki zapalenia. Najważniejszym z tych działań jest jednak odwracanie spirali przyrostu masy ciała. Te potencjalne działania kardioprotekcyjne są niezależne od wpływu tych leków na kontrolę glikemii i mogą prowadzić do poprawy sercowo-naczyniowych wyników leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2. Konieczne są dalsze systematyczne badania w celu ustalenia, czy ten korzystny wpływ na metabolizm serca i działanie ochronne w czasie zawału mięśnia sercowego uda się wykazać również u ludzi.

## Podziękowania

Wyrażamy głęboką wdzięczność Elaine Chiquette za szybkie i niezawodne zrecenzowanie niniejszej pracy.

## Konflikt interesów

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

©Copyright 2009 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

## Piśmiennictwo

- interesujące
- wyjątkowo interesujące

- Muller C, Neumann FJ, Ferenc M, et al.: Impact of diabetes mellitus on long-term outcome after unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with a very early invasive strategy. *Diabetologia* 2004, 47: 1188-1195.
- Jung RT: Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997, 53: 307-321.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL: Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 2244-2248.
- Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR: Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2005, 22: 497-502.
- Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD: Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006, 49: 930-936.
- Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al.: Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J* 2006, 174: 169-174.
- Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006, 368: 1696-1705.
- Bullock BP, Heller RS, Habener JF: Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996, 137: 2968-2978.
- Brubaker PL, Drucker DJ: Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GLP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Receptors Channels* 2002, 8: 179-188.
- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, et al.: Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008, 117: 2340-2350.

This article discusses the effects of GLP-1 receptor-mediated effects on arterial flow, contractility, and intracellular signaling. The authors also suggest a second potential pathway independent of GLP-1 for some of the cardiovascular effects.
- Perry T, Greig NH: Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005, 2: 377-385.
- Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al.: Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005, 312: 303-308.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al.: Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004, 110: 955-961.
- 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: 962-965.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al.: Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005, 54: 146-151.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM: Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005, 19: 9-11.
- Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, et al.: International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003, 55: 167-194.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al.: Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995, 44: 1126-1131.
- Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al.: Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004, 8: iii-iv.
- Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al.: Exenatide improved systolic blood pressure compared to insulin or placebo in patients with type 2 diabetes Presented at the 44th Annual meeting of the EASD. Rome, Italy; September 7-11, 2008.
- Colagiuri S, Frid A, Zdravkovic M, et al.: Liraglutide, a human GLP-1 analogue, reduces systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes in subjects with type 2 diabetes Presented at the 44th Annual meeting of the EASD. Rome, Italy; September 7-11, 2008.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al.: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008.

This randomized, noninferiority open-label study compared once-weekly exenatide versus the commercially available exenatide twice-a-day injection. Once-weekly exenatide resulted in significantly greater improvements in glycemic control with comparable weight loss.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al.: Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008, 24: 275-286.
- Boquist S, Ruotolo G, Tang R, et al.: Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999, 100: 723-728.
- Karpe F, Steiner G, Uffelman K, et al.: Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994, 106: 83-97.
- Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, et al.: Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *BMJ* 1996, 312: 935-939.
- Bunck MC, Corner A, Diamant M, et al.: Exenatide improves postprandial hyperglycaemia and dyslipidaemia in metformin treated patients with type 2 diabetes Presented at the 44th Annual meeting of the EASD. Rome, Italy; September 7-11, 2008.
- Dear AE, Bin Liu H, Knudsen LB, Simpson RW: Liraglutide inhibits hyperglycemia-induced expression of PAI-1 and VCAM-1 in vascular endothelial cells. Presented at 68th Scientific session of the American Diabetes Association. San Francisco, CA; June 6-10, 2008.
- Kendall DM, Bhole D, Guan X, et al.: Exenatide treatment for 82 weeks reduced C-reactive protein, HbA1c, and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. Presented at 42nd Congress of EASD. Copenhagen, Denmark; September 14-17, 2006.



30. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al.: Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 287: E1209-E1215.
  31. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, et al.: Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 293: E1289-E1295.
  32. Mootha VK, Arai AE, Balaban RS: Maximum oxidative phosphorylation capacity of the mammalian heart. *Am J Physiol* 1997, 272 (2 Pt 2): H769-H775.
  33. Taegtmeyer H: Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation* 2002, 106: 2043-2045.
  34. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD: Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005, 85: 1093-1129.
  35. •• Doenst T, Bugger H, Schwarzer M, et al.: Three good reasons for heart surgeons to understand cardiac metabolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 33: 862-871.
- This review is one of the quickest and easiest to read on myocardial metabolism. It is very well written, short, and straight to the point. It discusses why glucose, and not FFA, is the primary fuel in ischemic hearts.
36. Kaviani-pour M, Ehlers MR, Malmberg K, et al.: Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. *Peptides* 2003, 24: 569-578.
  37. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al.: Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 317: 1106-1113.
  38. Poornima I, Brown S, Bhashyam S, et al.: Chronic glucagon-like peptide-1 (GLP-1) infusion sustains LV systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive-heart failure prone rat. *Circ Heart Fail* 2008, 1: 153-160.
  39. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al.: Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007, 100: 824-829.
  40. Garg S, Hofstra L, Reutelingsperger C, Narula J: Apoptosis as a therapeutic target in acutely ischemic myocardium. *Curr Opin Cardiol* 2003, 18: 372-377.
  41. Rezkalla SH, Kloner RA: Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004, 1: 96-102.
  42. Yellon DM, Hausenloy DJ: Realizing the clinical potential of ischemic preconditioning and postconditioning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005, 2: 568-575.
  43. Terzic A, Jahangir A, Kurachi Y: Cardiac ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: regulation by intracellular nucleotides and K<sup>+</sup> channel-opening drugs. *Am J Physiol* 1995, 269 (3 Pt 1): C525-C545.
  44. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al.: Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33: 119-124.
  45. Riddle MC: Sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning—is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 528-530.
  46. Feuerstein G, Yue TL, Ma X, Ruffolo RR: Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998, 41 (1 Suppl 1): 17-24.
  47. Goussev A, Sharov VG, Shimoyama H, et al.: Effects of ACE inhibition on cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1998, 275 (2 Pt 2): H626-H631.
  48. Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003, 278: 471-478.
  49. Buteau J, Foisy S, Rhodes CJ, et al.: Protein kinase C $\zeta$  activation mediates glucagon-like peptide-1-induced pancreatic beta-cell proliferation. *Diabetes* 2001, 50: 2237-2243.
  50. Urusova IA, Farilla L, Hui H, et al.: GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis. *Trends Endocrinol Metab* 2004, 15: 27-33.
  51. Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R: Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology* 2003, 144: 1444-1455.
  52. Dokken BB, Labonte LR, Davis-Gorman G, McDonagh PF: Postconditioning with GLP-1 in vivo decreases myocardial infarct size in rats Presented at the 67th Scientific sessions of the American Diabetes Association. Chicago, IL; June 22-26, 2008.
  53. •• Sonne DP, Engstrom T, Treiman M: Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1 (9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept* 2008, 146: 243-249.
- This is an elegant animal study evaluating the difference in myocardial protection in the reperfusion model between exendin-4 and the metabolite GLP-1 (9-36). During postconditioning protocol, exendin-4 significantly reduced left ventricular infarction size, which was not seen with GLP-1 (9-36).
54. Noyan-Ashraf MH, Ban K, Sadi A, et al.: The GLP-1R agonist liraglutide protects cardiomyocytes and improves survival and cardiac function after experimental murine infarction [abstract 190-OR]. Presented at the 68th Scientific sessions of the American Diabetes Association. San Francisco, CA; June 6-10, 2008.
  55. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA: Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol* 1999, 277: E1130-E1141.



## Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht*  
*Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii*  
*Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze*

### **AGONIŚCI RECEPTORA GLP-1 A KARDIOPROTEKCJA**

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą cywilizacyjną, od wielu lat rozpatrywaną w kategoriach epidemii, co wynika zarówno z narastającej zapadalności, jak i z współistniejących powikłań naczyniowych oraz kosztów ich leczenia.

Powikłania naczyniowe, w tym zwłaszcza dotyczące układu sercowo-naczyniowego, pozostają najistotniejszym problemem współczesnej diabetologii, zasadniczo wpływając na jakość życia chorych. Przyczyniają się one do zwiększenia zachorowalności i śmiertelności związanej z cukrzycą, a ostatecznie do skrócenia oczekiwanej krzywej przeżycia w porównaniu z populacją ogólną. Kluczowym czynnikiem prowadzącym do wystąpienia i następnej progresji powikłań naczyniowych, poza wpływem szeroko rozumianych czynników środowiskowych oraz predyspozycją genetyczną, pozostaje w dalszym ciągu przewlekła hiperglikemia. Pomimo intensyfikacji terapii większość pacjentów z cukrzycą jest niestety niewłaściwie wyrównana metabolicznie. Dlatego też pomimo dostępności wielu grup leków dostępnych, a także insulinoterapii wciąż poszukuje się nowych leków przeciwcukrzycowych, jak najbardziej zbliżonych swym działaniem do ideału obserwowanego w warunkach fizjologicznych.

Insulina, hormon wydzielany przez komórki trzustki, jest kluczowym regulatorem gospodarki węglowodanowej. Wydzielanie insuliny w warunkach fizjologicznych wzrasta wraz ze wzrostem stężenia glukozy. Co jednak ważne, nie każdy bodziec hiperglikemiczny stymuluje sekrecję insuliny z taką samą siłą. Doustne podanie glukozy stanowi istotnie silniejszy czynnik niż jej wlew dożylny. Powyższe zjawisko wskazało na istnienie dodatkowego, związanego z przewodem pokarmowym, mechanizmu pobudzającego komórki i dało początek teorii efektu inkretynowego. Efekt inkretynowy odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu glukozy u osób zdrowych i odpowiada za około 50-70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Mediatorami powyższego efektu jest wiele aktywnych peptydów, spośród których najistotniejszą rolę odgrywają glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy peptyd insulinotropowy (GIP).

GLP-1 wpływa na homeostazę glukozy poprzez kilka niezależnych mechanizmów obejmujących trzustkę, wątrobę, żołądek, tkanki obwodowe i OUN. Fizjologiczne działanie GLP-1, poza nasileniem zależnej

od glukozy stymulacji wydzielania endogennej insuliny oraz zwiększonej ekspresji genu dla insuliny, polega także na hamowaniu wydzielania glukagonu, hamowaniu opróżniania żołądkowego, zmniejszeniu apetytu w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorycznej i obniżeniem masy ciała oraz poprawie insulinowrażliwości obwodowej. GLP-1 nasila ponadto klirens metaboliczny glukozy, ale jest to jak się wydaje efekt pośredni, wynikający z wpływu na insulinemię oraz wydzielanie glukagonu.

Terapia cukrzycy typu 2 oparta o leki wykorzystujące efekt inkretynowy, takie jak agoniści receptora dla GLP-1, dzięki plejotropowemu działaniu GLP-1, może także, jak wynika z licznych obserwacji, korzystnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Wyniki dostępnych badań wskazują na korzystne, poza wpływem na homeostazę glukozy, działanie kardioprotekcyjne GLP-1 w warunkach niedokrwienia i reperfuzji mięśnia serca. Wydaje się ono zależeć, poza opisywanym wpływem na parametry gospodarki lipidowej, markery procesu zapalnego czy funkcję śródbłonna, również od aktywacji wewnątrzkomórkowych mechanizmów ochronnych, jak też od wpływu na metabolizm samych kardiomiocytów. Wykazano bowiem, że GLP-1 prowadzi do aktywacji m.in. kaskady 3-kinazy fosfatydoinozytolu (PI3K) oraz kinazy regulowanej czynnikami zewnątrzkomórkowymi (ERK), które w warunkach uszkodzenia reperfuzyjnego mięśnia sercowego są zaliczane do grupy kinaz chroniących przed uszkodzeniem reperfuzyjnym (RISK). Aktywacja szlaku kinaz grupy RISK prowadzi do translacji białek ochronnych oraz aktywacji mechanizmów antyapoptotycznych. Mechanizm działania kardioprotekcyjnego GLP-1 obejmuje ponadto szlak kinazy p70s6K, odpowiedzialny za regulację translacji i syntezę białek kluczowych dla wzrostu i przeżycia komórek u ssaków.

W badaniach na modelu zwierzęcym oraz hodowli ludzkich komórek mięśniowych stwierdzono również, że podawanie GLP-1 w czasie niedokrwienia i reperfuzji zmniejsza kumulację mleczanów oraz pirogronianów w niedokrwionych tkankach, poprawiając tym samym metabolizm glukozy. Obserwowane korzystne działania metaboliczne wydają się związane nie tylko z wpływem uwalnianej insuliny na mięsień sercowy, ale także niezależnym bezpośrednim działaniem GLP-1.

Co ciekawe, korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, poza samym GLP-1, może wykazywać także jego metabolit będący produktem degradacji GLP-1

przez dipeptydylopeptydazę IV (DPP-IV) – peptyd GLP-1(9-36). Dodatkowo, fakt, iż do opisywanego działania nie jest wymagany swoisty receptor GLP-1R, wskazuje, że biologicznie aktywny w mięśniu sercowym oraz naczyniach krwionośnych peptyd GLP-1(9-36) może posiadać swój własny, niezależny receptor. Wyjaśnienie powyższych obserwacji wydaje się istotne z praktycznego punktu widzenia, gdyż sugerują one, że podawanie agonistów receptora GLP-1 mogłoby być potencjalnie pozbawione części korzystnych działań na serce i śródbłonek naczyniowy wykazywanych w warunkach fizjologicznych.

W podsumowaniu powyższego komentarza należy podkreślić, że chociaż agoniści receptora GLP-1, reprezentując nową klasę leków przeciwcukrzycowych, oferują niewątpliwie unikatowe korzyści dla chorych na cukrzycę typu 2, wykraczające poza wpływ na kontrolę glikemii, to jednak wiedza o możliwościach pełnego wykorzystania terapeutycznego osi inkretynowej, w tym także opisywanego przez autorów artykułu korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, nadal pozostaje niepełna i wymaga jeszcze wielu badań.

## Piśmiennictwo:

1. Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006, 3: 153-165.
2. Drucker DJ: Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Care* 2003, 26: 2929-2940.
3. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, et al.: Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008, 117: 2340-2350.
4. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al.: Myocardial ischemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007, 21: 253-256.
5. 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: 962-965.
6. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al.: Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005, 54: 146-151.
7. Kaviani-pour M, Ehlers MR, Malmberg K, et al.: Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. *Peptides* 2003, 24: 569-578.



## Komentarz

*Marek Treiman, MD, DMS, Associate Professor  
Department of Biomedical Sciences  
Uniwersytet Kopenhaski, Dania*

### JAKIE ZNACZENIE DLA KARDIOLOGÓW MA GLP-1?

Jednym z klasycznych zjawisk w fizjologii przewodu pokarmowego jest efekt inkretynowy. Ujmując rzecz najprościej, pojęcie to odnosi się do obserwacji, iż spożycie pewnej ilości glukozy wywołuje 2- do 3-krotnie większy wzrost stężenia insuliny w osoczu w porównaniu z analogicznym wzrostem obserwowanym, gdy glukozę podaje się parenteralnie w celu uzyskania podobnego (izoglikemicznego) profilu stężenia glukozy we krwi [1]. To zwiększenie wydzielania insuliny jest głównie spowodowane działaniem dwóch hormonów jelitowych – peptydu glukagonopodobnego typu 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) oraz polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), które są uwalniane z komórek endokrynych w błonie śluzowej jelita (komórek K w przypadku GIP oraz komórek L w przypadku GLP-1) w odpowiedzi na spożycie pokarmu [1].

Jak mogą się przekonać czytelnicy artykułu opublikowanego przez Sulistio i wsp., liczne badania mające na celu wyjaśnienie podłoża molekularnego, fizjologii i farmakologii inkretyn stworzyły nowe praktyczne

możliwości leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą coraz większej liczby leków wpływających na układ GLP-1. (Pojęcie układu GLP-1 odnosi się do aktywnych molekularnych form samego GLP-1 – czemu u ludzi odpowiada skrócona od strony N-końca, głównie amidowana cząsteczka GLP-1 (7-36) a – oraz jego metabolitu GLP-1 (9-36) a, a także jedyne dobrze scharakteryzowanego receptora GLP-1, GLP-1R.) Już same te klasyczne działania poprzez układ GLP-1 są interesujące dla kardiologów, biorąc pod uwagę ryzyko sercowo-naczyniowe związane z otyłością i cukrzycą typu 2. Mniej więcej w ciągu ostatniego dziesięciolecia zaczęło również pojawiać się coraz więcej danych wskazujących na udział układu GLP-1 w działaniach w obrębie układu sercowo-naczyniowego, które są z pozoru niezależne od klasycznego oddziaływania na uwalnianie insuliny, motorykę przewodu pokarmowego i spożycie pokarmów. Innymi słowy, pojawia się pytanie, czy kardiologia kliniczna powinna interesować się tym układem w kontekście innym niż cukrzycy.

Niżej skoncentrujemy się na trzech głównych aspektach: wpływie na naczynia krwionośne i ciśnienie

nie tętnicze, działaniu kardioprotekcyjnym w kontekście niedokrwienia i reperfuzji oraz potencjale poprawy czynności mięśnia sercowego jako pompy.

#### **Wpływ na naczynia krwionośne i ciśnienie tętnicze**

Mimo iż kilka badań wskazuje na wpływ GLP-1 na czynność naczyń, ta kwestia nie jest na razie jednoznaczna. Dwa badania przeprowadzone u ludzi, które cytowali Sulistio i wsp., różnią się pod ważnymi względami metodologicznymi i dlatego są trudne do porównania. Nyström i wsp. stwierdzili wzrost średnicy tętnicy ramiennej po podaniu GLP-1 u chorych na cukrzycę, ale nie u zdrowych osób [2], natomiast Basu i wsp. badali tylko zdrowych ochotników i stwierdzili zależny od GLP-1 wzrost przepływu krwi w naczyniach przedramienia, a także nasilenie przez GLP-1 wzrostu przepływu krwi w naczyniach przedramienia po podaniu acetylocholino [3]. W pierwszym z tych badań stężenie GLP-1 w osoczu było rzędu 150-200 pmol/l, natomiast w drugim wynosiło w przybliżeniu 25 pmol/l. Wyniki eksperymentów laboratoryjnych również wymagają wyjaśnienia. Wykazano na przykład, że GLP-1 wywołuje rozkurcz izolowanych, uprzednio obkurczonych pierścieni tkanki aorty [4] lub tętnicy udowej szczura [5], chociaż większość tego działania obserwowano po osiągnięciu stężenia 100 nmol/l lub większego (podczas wlewu GLP-1 *in vivo* w badaniach na zwierzętach dąży się do osiągnięcia stężenia około 300 pmol/l, natomiast zmierzone fizjologiczne stężenia u ludzi wynosiły 10-20 pmol/l [6]), a ponadto nie ma zgodności co do roli śródbłonna w tym zjawisku. Ostatnio opisano rozkurcz izolowanych pierścieni tkanki aorty szczura pod wpływem GLP-1 i jego metabolitu GLP-1(9-36) a [7]. Pomimo twierdzeń o zależności tego działania od GLP-1R stwierdzono, że dobrze scharakteryzowany antagonistą GLP-1R, eksendyna(9-39), raczej naśladował niż hamował zależny od GLP wpływ naczyniorozkurczowy w tym badaniu.

Jak omówili Sulistio i wsp., wydaje się, że agoniści GLP-1R, eksenatyd i liraglutyd, obniżają ciśnienie tętnicze u osób z cukrzycą. Pozostaje niejasne, w jakim stopniu to obiecujące korzystne oddziaływanie na układ sercowo-naczyniowy wynika z bezpośrednich naczyniowych działań tych leków, a nie pośrednio z właściwości regulacji metabolizmu, jak można by sądzić na podstawie danych wskazujących na dodatnią zależność między stopniem redukcji masy ciała a spadkiem ciśnienia tętniczego [8]. Do potwierdzenia tych wyników potrzebne są duże prospektywne próby kliniczne.

#### **Kardioprotekcyjne działanie układu GLP-1**

W ciągu ponad dwudziestu lat badań udokumentowano zjawisko uszkodzenia reperfuzyjnego, które występuje po przywróceniu dopływu krwi do obszaru niedokrwionego mięśnia sercowego i jest obserwowane w sytuacji leczenia zakrzepicy w tętnicy wieńcowej

za pomocą leków trombolitycznych lub angioplastyki wieńcowej. Uszkodzenie reperfuzyjne może odpowiadać nawet za 50% ostatecznego uszkodzenia mięśnia sercowego [9] i stanowi oczywiste wyzwanie terapeutyczne, ponieważ obserwuje się wyraźną korelację między rozległością zawału a ryzykiem rozwoju niewydolności serca i wczesną umieralnością. W szczyrych modelach zawału mięśnia sercowego wykazano, że podawanie agonistów GLP-1R w momencie reperfuzji zmniejsza rozległość zawału oraz poprawia kurczliwość mięśnia sercowego (farmakologicznie modyfikowana reperfuzja [pharmacological postconditioning]) [10-12]. Mimo iż badania nad dokładnymi mechanizmami tych działań zaczęły się dopiero niedawno, wydaje się, że prawdopodobnym podłożem molekularnym i komórkowym tego działania kardioprotekcyjnego są szlaki sygnałowe ograniczające uszkodzenie mitochondriów i hamujące apoptozę. Po reperfuzji dochodzi do wspólnego działania kilku czynników, w tym normalizacji wewnątrzkomórkowego pH, małego stężenia ATP oraz nagromadzenia jonów  $Ca^{2+}$  i wolnych rodników tlenowych/azotowych, które razem sprzyjają otwarciu dużych porów w wewnętrznych błonach mitochondrialnych (mitochondrial permeability transition pores, MPTP) [13]. Doraźnym następstwem tego stanu jest utrata potencjału mitochondrialnego i zmniejszenie syntezy ATP, co nasila niedobór energii i przeładowanie jonami  $Ca^{2+}$ , grożąc martwicą kardiomiocytu. Inną konsekwencją jest obrzęk mitochondriów, mogący prowadzić do pęknięcia ich błony zewnętrznej i uwalniania cytochromu c, który w obecności dostatecznej ilości ATP może wywoływać apoptozę. Postuluje się, iż kilka szlaków sygnałowych może ograniczać te niekorzystne następstwa, jeżeli ich aktywacja nastąpi w ciągu minut, a może nawet sekund od początku reperfuzji [14]. Jeden z głównych takich szlaków, o którym wspomnieli Sulistio i wsp., obejmuje kilka kinaz, w tym zwłaszcza PI-3K, Akt, ERK1/2, eNOS oraz GSK3b (szlak RISK [15]), i być może przeciwdziałała otwieraniu się MPTP i apoptozie. Wiadomo, że GLP-1R wiąże się z PI3K (mimo iż nie wykazano tego w mięśniu sercowym) i uzyskano farmakologiczne [10], a także biochemiczne (Treiman i wsp., dane nieopublikowane) dowody wskazujące na jego wpływ na szlak RISK. Wydaje się, że w mięśniu sercowym można racjonalnie oczekiwać pewnej analogii do dobrze udokumentowanego antyapoptotycznego efektu aktywacji GLP-1R w komórkach beta wysp trzustki. Mimo iż w małym wstępnym badaniu stwierdzono, że bezpośrednie hamowanie MPTP przez cyklosporynę A w czasie angioplastyki wieńcowej może ograniczać uszkodzenie mięśnia sercowego u pacjentów [16], na razie nie dysponujemy jednak wynikami żadnych prób klinicznych, które wskazywałyby na korzyści z modyfikowanej reperfuzji z udziałem GLP-1R.



### **Wpływ układu GLP-1 na czynność mięśnia sercowego jako pompy**

Sulistio i wsp. przytaczają dane z małych, wstępnych prób klinicznych, z których wynika, że dożylny wlew GLP-1 może poprawiać czynność mięśnia sercowego jako pompy u pacjentów po zawale [17], a także z przewlekłą niewydolnością serca [18]. Te dane kliniczne są zgodne z wynikami kilku badań *in vivo* przeprowadzonych na zwierzętach. Na przykład u psów z kardiomiopatią rozstrzeniową wywołaną poprzez stymulację, którym przez 48 godzin podawano GLP-1, zaobserwowano znaczną poprawę kilku parametrów hemodynamicznych, w tym kurczliwości mięśnia sercowego i pojemności minutowej [19]. U szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem ze skłonnością do niewydolności serca, którym podawano GLP-1 przez 3 miesiące, stwierdzono zwiększenie przeżywalności, poprawę czynności lewej komory i zmniejszenie apoptozy miocytów [20]. Mimo iż te wyniki są zachęcające, możliwości dokładnego poznania roli GLP-1 w tego typu badaniach są obecnie ograniczone przez brak odpowiedzi na co najmniej dwa ważne pytania. Po pierwsze, czy te wyniki odzwierciedlają oddziaływanie GLP-1 sprzyjające działaniu insuliny (insulintropowe), czy też bezpośredni wpływ tego peptydu na mięsień sercowy? Po drugie, biorąc pod uwagę działania bezpośrednie, czy potrafimy rozróżnić właściwości insulinomimetyczne (naśladujące działanie insuliny) od nieinsulinomimetycznych? Jeżeli chodzi o pierwsze pytanie, to insulina zwiększa sprawność pracy serca poprzez stymulację glikolizy i utleniania glukozy w mięśniu sercowym za pośrednictwem kilku mechanizmów, w tym zwiększonego wychwytu glukozy i mleczanów oraz zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [21]. W obu wyżej cytowanych badaniach na zwierzętach uzyskano dane wskazujące na insulintropowy komponent działania GLP-1 (zwiększone stężenie insuliny w osoczu [20] oraz zwiększenie stosunku stężenia insuliny do stężenia glukagonu [19]). Jeżeli chodzi o drugie pytanie, to w eksperymentach przeprowadzonych w izolowanych sercach wykazano niezależną od insuliny zdolność GLP-1 do stymulowania wychwytu glukozy, której mechanizmem jest bezpośrednia stymulacja receptorów GLP-1 w mięśniu sercowym [11,22]. Raczej nie ulega wątpliwości, że ten wpływ insulinomimetyczny powinien przyczyniać się silnie do poprawy kurczliwości, zwłaszcza w sercu poddanym ostremu (niedokrwienie) lub przewlekłemu (kardiomiopatia, niewydolność serca) obciążeniu [23,24]. W pewnych warunkach obserwowano jednak rozbieżność między działaniem inotropowym a insulinomimetycznym: mimo że w izolowanych sercach szczurów stwierdzono wzrost wychwytu glukozy i wytwarzania mleczanów po podaniu GLP-1 zarówno w warunkach normoksemii, jak i w czasie niedokrwienia oraz po niedokrwieniu, tylko serca po okresie nie-

dokrwienia odpowiadały na podanie GLP-1 wzrostem kurczliwości, natomiast w normoksemicznych sercach obserwowano zmniejszenie kurczliwości [22].

Ogólnie rzecz ujmując, właściwości inotropowe mięśnia sercowego można zwiększyć albo poprzez wzrost skurczowego napływu jonów  $Ca^{2+}$ , albo poprzez zwiększenie odpowiedzi miofilamentów na ten napływ jonów  $Ca^{2+}$ . Stymulacja receptorów beta-adrenergicznych klasycznie uruchamia pierwszy z tych mechanizmów za pośrednictwem szlaku zależnego od cAMP. Wykazano, że GLP-1 zwiększa stężenie cAMP w izolowanych szczurzych kardiomiocytach [25]. Działaniu temu towarzyszyło jednak zmniejszenie amplitudy skurczu i nie obserwowano zmian napływu jonów  $Ca^{2+}$ , mimo że w tym preparacie uzyskano oczekiwany wzrost kurczliwości w odpowiedzi na zwiększenie stężenia cAMP pod wpływem izoproterenolu.

### **Podsumowanie**

Układ GLP-1, obejmujący „macierzysty hormon” GLP-1, degradujące go enzymy, główny metabolit GLP-1(9-36) a, receptory dla GLP-1 oraz znajdujące się w różnych fazach badań klinicznych leki będące analogami GLP-1, wywołuje w ostatnich latach duże zainteresowanie, które wynika z coraz większej ogólnoświatowej potrzeby rozwiązania problemu epidemii zespołu metabolicznego, otyłości i cukrzycy typu 2. Poważne powikłania sercowo-naczyniowe związane z tymi stanami klinicznymi powodują, że układ ten jest również interesujący dla kardiologów. W niniejszym komentarzu omówiliśmy w skrócie nowy wymiar tego zainteresowania kardiologów układem GLP-1, związany z możliwym bezpośrednim oddziaływaniem GLP-1 na naczynia krwionośne i serce. Badania eksperymentalne wskazują na to, że aktywacja receptorów dla GLP-1 w naczyniach może prowadzić do zmniejszenia oporu przepływu i poprawy czynności śródbłonna, natomiast badania dotyczące serca ujawniły potencjał ochrony kardiomiocytów przed uszkodzeniem reperfuzyjnym po otwarciu zamkniętej tętnicy wieńcowej, a także możliwość poprawy kurczliwości. We wszystkich tych dziedzinach pozostaje jednak wiele pytań, na które nie znamy odpowiedzi, a niektóre uzyskane wyniki wydają się paradoksalne. Aby można było zrozumieć bezpośredni wpływ GLP-1 na układ sercowo-naczyniowy, potrzeba znacznie więcej badań w izolowanych narządach i układach komórkowych, natomiast w celu odróżnienia tych efektów od silnego insulintropowego działania tego peptydu konieczne będą wyszukane modele *in vivo*. Należy jednak podkreślić, co być może ma większe znaczenie dla kardiologów praktyków, że obecnie nie dysponujemy żadnymi dowodami z dużych prób klinicznych, które potwierdzałyby te fascynujące potencjalne korzyści z leczenia za pomocą GLP-1 lub jego analogów, obejmujące działanie kardioprotekcyjne oraz poprawę kurczliwości mięśnia sercowego.

## Piśmiennictwo:

- Holst JJ: The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews* 2007, 87: 1409-1439.
- Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al.: Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 287: E1209-E1215.
- Basu A, Charkoudian N, Schrage W, Rizza RA, Basu R, Joyner MJ: Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 293: E1289-E1295.
- Golpon HA, Puechner A, Welte T, Wichert PV, Feddersen CO: Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36) amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regulatory Peptides* 2001, 102: 81-86.
- Nystrom T, Gonon AT, Sjöholm A, Pernow J: Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept* 2005, 125: 173-177.
- Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001, 50: 609-613.
- Green BD, Hand KV, Dougan JE, McDonnell BM, Cassidy RS, Grieve DJ: GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008, 478: 136-142.
- Blonde L, Klein EJ, Han J, et al.: Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006, 8: 436-447.
- Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007, 357: 1121-1135.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM: Glucagon-like Peptide 1 Can Directly Protect the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury. *Diabetes* 2005, 54: 146-151.
- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M: Cardioprotective and Vasodilatory Actions of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Are Mediated Through Both Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Dependent and -Independent Pathways. *Circulation* 2008, 117: 2340-2350.
- Sonne DP, Engstrom T, Treiman M: Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1 (9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regulatory Peptides* 2008, 146: 243-249.
- Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA: Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovascular Research* 2004, 61: 372-385.
- Heusch G, Boengler K, Schulz R: Cardioprotection: Nitric Oxide, Protein Kinases, and Mitochondria. *Circulation* 2008, 118: 1915-1919.
- Hausenloy D, Yellon D: Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Failure Reviews* 2007, 12: 217-234.
- Piot C, Croisille P, Staat P, et al.: Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008, 359: 473-481.
- 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: 962-965.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP: Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2006, 12: 694-699.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al.: Recombinant Glucagon-Like Peptide-1 Increases Myocardial Glucose Uptake and Improves Left Ventricular Performance in Conscious Dogs With Pacing-Induced Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2004, 110: 955-961.
- Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP: Chronic Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Sustains Left Ventricular Systolic Function and Prolongs Survival in the Spontaneously Hypertensive, Heart Failure-Prone Rat. *Circulation: Heart Failure* 2008, 1: 153-160.
- Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG: Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: Potential for pharmacological interventions. *Cardiovascular Research* 1997, 33: 243-257.
- Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al.: Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 317: 1106-1113.
- Lopaschuk G: Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 2000, 139: S115-S119.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD: Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Phys Rev* 2005, 85: 1093-1129.
- Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, Sollott SJ: Glucagon-Like Peptide-1 Increases cAMP but Fails to Augment Contraction in Adult Rat Cardiac Myocytes. *Circulation Research* 2001, 89: 445-452.