

A glükagonszerű peptid-1 (GLP1) és a gyomor-bél rendszer

*GLP1-receptor-agonisták – túlértékelt gyomor-,
elfelejtődött bél- („ileal brake”) hatás?*

Winkler Gábor dr.^{1, 2} ■ Hajós Péter dr.¹ ■ Kiss János Tibor dr.³

¹Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

²Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

³Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Budapest

A glükagonszerű peptid-1 (GLP1) és receptoragonistái – a szénhidrát-anyagcserét érintő, valamint centrális, központi idegrendszeri hatásaik mellett – számos vonatkozásban érintik a gyomor-bél rendszer működését is. Lassítják a gyomor ürülését, a vékony- és vastagbél motilitását – az ileumperistaltica „fékezésére” utal az irodalmi összefoglalásokban szereplő „ileal brake” elnevezés –, serkentik az exocrin pancreas acinussejtjeinek működését és az amiláztermelést. A GLP1-receptor-agonisták napjainkban a 2-es típusú diabetes vércukorcsoökkentő kezelésének meghatározó készítményei. A terápiás eszköztárába került hosszú, illetve rövid hatású változatok eltérően befolyásolják az éhomi és az étkezés utáni vércukorszintet. A készítmények ennek szem előtt tartásával történő – az újabb vizsgálatok fényében erőltetettnek ható – nem prandialis, illetve prandialis csoportosításával óhatatlanul a gyomorürülés befolyásolása került a figyelem előterébe, holott – különösen a hosszú hatású változatok esetében – legalább ilyen körütekintés szükséges a bélműködés vonatkozásában is. A közlemény áttekinti a GLP1 gastrointestinalumot érintő élettani hatásait, és felhívja a figyelmet a lehetséges mellékhatások betegtájékoztatással és dietoterápiás módszerekkel történő megelőzési lehetőségeire.

Orv Hetil. 2019; 160(49): 1927–1934.

Kulcsszavak: rövid és hosszú hatású GLP1-receptor-agonisták, gyomorürülés, bélmotilitás, pancreatitis, pancreas-daganat-kockázat

Glucagon-like peptide-1 (GLP1) and the gastrointestinal tract

GLP1 receptor agonists: overemphasized gastric, forgotten intestinal (“ileal brake”) effect?

Glucagon-like peptide-1 (GLP1) and their receptor agonists – beside their blood glucose lowering and central effects – affect also the gastrointestinal function in many respects. They slow down the stomach emptying, the motility of the small bowel and colon – this is the explanation for the “ileal brake” terminology –, stimulate the function of exocrine pancreatic acinar cells and increase amylase production. GLP1 receptor agonists belong to the defining tools of the blood glucose lowering therapy in type 2 diabetes. Their long- and short-acting derivatives have different influence on the fasting and the postprandial blood glucose, respectively. By introducing the term non-prandial and prandial type analogues – which seems to be forced in light of the newer data – the potential slowdown in gastric emptying is the center of interest, lately, however, especially in the case of long-acting GLP1 variants, at least such attention should be paid to controlling bowel function. The article reviews the physiological effects of GLP1 on the gastrointestinal tract and draws attention to the potential for the prevention of possible side effects through detailed patient information and dietary advises.

Keywords: short- and long-acting GLP1 receptor agonists, gastric emptying, intestinal motility, pancreatitis, pancreas cancer risk

Winkler G, Hajós P, Kiss JT. [Glucagon-like peptide-1 (GLP1) and the gastrointestinal tract. GLP1 receptor agonists: overemphasized gastric, forgotten intestinal (“ileal brake”) effect?]. Orv Hetil. 2019; 160(49): 1927–1934.

(Beérkezett: 2019. augusztus 13.; elfogadva: 2019. augusztus 22.)

A Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

AMP = adenozin-monofoszfát; ATP = adenozin-trifoszfát; BID = (bis daily) naponta kétszer; DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; EPAC = (exchange protein directly activated by cAMP) transzkripció faktor; GIP = (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP = (glucagon-like peptide) glükagonszerű peptid; IDegLira = degludek–liraglutid fix kombináció; IGlarLixi = glargin–lixiszenatid fix kombináció; INSL5 = (insulin-like peptide 5) inzulinszerű peptid-5; MACE = (major adverse cardiovascular events) súlyos cardiovascularis események összetett végpontja; pp. = postprandialis; PYY = peptid-tirozin-tirozin; QW = (quaque weekly) hetente egyszer; R = receptor; RA = receptor-agonista; SGLT1 = (sodium-glucose co-transporter-1) nátrium-glükóz-kotranszporter-1

Jól ismert, hogy a glükagonszerű peptid-1 (GLP1)-receptor-agonisták (RA-k) a szerkezet, a molekulaméret és a hatástartam tekintetében heterogén csoportot képeznek [1–3]. A lixiszenatid forgalomba kerülésével, e molekula és a már terápiába állított származékok eltérő farmakodinámiai tulajdonságai – receptoraffinitás és -kötődés – alapján egy további hatástani különbség is körvonalazódott. Annak függvényében ugyanis, hogy a GLP1-RA-származék alkalmazását követően lassul-e a gyomorürülés vagy sem, elterjedt a prandialis/nem prandialis [1, 4] vagy – kevésbé ismertén, az inzulinkészítmények analógiájára – a prandialis/bazális GLP1-RA elnevezés használata [5]. Az előbbieket esetében ugyanis azt találták, hogy kifejezettebben csökken a beadás utáni – első – étkezést követő postprandialis (pp.) vércukorszint, az utóbbiak alkalmazásakor viszont inkább az éhomi vércukorszint és a napszakos glykaemia erőteljesebb mérséklődését figyelték meg [1, 4–6].

Ezen elnevezéssel, a gyomorürülés lassulásának és a pp. vércukorszint kedvezőbb alakulásának kiemelésével óhatatlanul a GLP1-RA-k e hatása került az érdeklődés középpontjába, s a potenciális további következmények a figyelem perifériájára kerültek. A készítmények bevezetésétől eltelt idő klinikai tapasztalatai alapján érdemes megvizsgálni: van-e létjogosultsága és főleg klinikai konzekvenciája ez utóbbi különbségtételnek? Helyes-e a GLP1-RA-k több támadáspontú emésztőszervi hatásait hangsúlyosan csak egyre, a gyomorürülés potenciális befolyásolására irányítani? E kérdés körüljárását tűzte ki célul munkánk.

Az enteroendocrin rendszer

Bár az inkretinokat – köztük a GLP1-et, a GLP2-t és a glükózdependens inzulinotrop polipeptidet (GIP) – a szokásos felosztások a felfedezésük helye alapján az enterohormonok közé sorolják, a GLP1 termelődése korántsem korlátozódik a gyomor-bél rendszerre. A vékonybél és a colon enteroendocrin L-sejtjei mellett kimutatták képződését az agytörzsi nucleus tractus solitarius preproglükagon neuronjaiban, valamint – a legújabb ku-

tatások szerint – a pancreas alfa-sejtjeiben is [7–9]. (Más enterohormonok, így a GLP2 és az oxintomodulin expresszióját is igazolták az agy egyes területein, ezek részleteit azonban a továbbiakban nem érintjük.)

Enteroendocrin sejtek a béltraktus egészében kimutathatók, és szerkezeti sajátosságaik, valamint hormontermelésük alapján immunhisztokémiai módszerekkel egymástól jól megkülönböztethetők. A leírásokban a gyomortól a colon felé haladva G-, E-, D-, X- (más néven A-szerű), I-, K-, S-, M-, N- és L-sejtként szerepelnek [10, 11]. Az intestinalis mucosa sejtjének ~1%-át képezik, s így a szervezet legnagyobb endocrin szervét alkotják [10]. Összességében >20 peptidhormont szekretálnak, emellett citokintermelésükkel a bél immunendocrin rendszerének [12], valamint a bél-agy tengelynek fontos láncszemei [10]. Elválasztásuk elsődleges ingerit, sejt típusonként eltérően, a táplálék nutriensei képezik [11], de jelentős abban a mikrobiota befolyása is. Az esetek egy részében a szekréció G-protein közvetítette receptoraktiváció eredménye, ennek részletei azonban még nem mindenben tisztázottak. Számos sejt típus esetében a receptor pontos szerkezete is tisztázásra vár [13]. Gyulladásos bélbetegségek és az intestinomot érintő fertőzések módosítják e sejtek működését, ennek részletezése azonban meghaladja munkánk terjedelmi lehetőségeit [13].

A GLP1 termelődése és receptorai a gastrointestinalumban

A GLP1 a bélrendszerben az L-sejtek produktuma. E sejtek a duodenumtól a colonig megtalálhatók, részben a GIP-et termelő K-sejtekkel csoportokba rendeződve [14]. Míg a vékonybél L-sejtjeiből a GLP1 mellett GLP2, peptid-tirozin-tirozin (PYY), oxintomodulin is szekretálódik, e sejteknek a legnagyobb számban a colonban található csoportjai egy további peptidet, az inzulinszerű peptid-5-öt (INSL5) is termelik. Experimentális megfigyelések szerint a colonban szekretálódó GLP1 energiasenzori feladatot tölt be. Fokozott termelődése a vékonybél-motilitás csökkentése, -tranzitidó megnyújtása révén a tápanyagok hatékonyabb felszívódását, jobb biohasznosulását segíti.

Mai ismereteink szerint a GLP1 glükoregulatorikus, a táplálékfelvétel szabályozásában betöltött, valamint – kísérletesen igazolt – neurotrofik szerepe mellett számos szövetben, így a béltraktusban is, gyulladáscsökkentő és cytoproctív természetű [8]. A GLP2-vel együtt részt vesz a mucosa integritásának fenntartásában is [7].

A glükoregulatorikus működésnek egy korábban kisebb figyelmet kapó összetevője a colon L-sejtjeinek energiasenzori szerepe. Ezt támasztja alá a csak itt termelődő INSL5 orexigén tulajdonságának, valamint hepaticus glükóz kibocsátást serkentő hatásának igazolódása [9]. Összececseng a kísérletes adatokkal, hogy energiahányos állapotban, anorexiás személyeken emelke-

dett szérumban GLP1-tartalom és lassult vékonybél-tranzitidó volt kimutatható [9].

Újabb vizsgálatok igazolták, hogy az L-sejtek a bél kekoszenzorai közé tartoznak, s a táplálék nutriensei mellett a mikrobiota produktumai, különböző hosszú, illetve rövid láncú zsírsavak is befolyásolják hormontermelésüket [9, 15]. Míg a táplálékkal bejutó glükóz kizárólag a vékonybél L-sejtjeit triggereli, a zsírsavak a vékony- és a vastagbél L-sejtjeit is stimulálják. Ez utóbbi lokalizációs specifikus: megfigyelésekkel igazoltan eltérő génexpressziót eredményez a vékony- és a vastagbél L-sejtjeiben [15], emellett a táplálék telített-, illetve telítetlen zsírsav-tartalma a – működőképes – L-sejtek számát is befolyásolja [16].

A K- és L-sejtek termékeinek kettősballon-enteroszópiával, mintavételrel és a biopátumok immunhisztokémiai feldolgozásával történő vizsgálata során 12 egészséges és 12, 2-es típusú diabeteses személy bevonásával végzett tanulmányban azt találták, hogy ez utóbbiakban a proglükagon, valamint a PYY expressziója nagyobb volt a colonban az egészségesekéhez képest. A GIP-é és a proproteinkonvertáz-1-é mind a vékony-, mind a vastagbélben kifejezettebb volt. A megfigyelés arra hívja fel a figyelmet, hogy 2-es típusú diabetesben módosul(hat) a K- és L-sejtek hormontermelése [14].

Egy másik megfigyelés során azt találták, hogy a *Helicobacter pylori*-fertőzés is fokozza az L-sejtek colonbeli expresszióját, egyidejűleg a béltranszitidó megnyúlása is igazolható volt. Sikeres eradiciót követően az L-sejtek száma rendeződött, és a tranzitidó is közel normálissá vált [17].

Az L-sejtekben termelődő hormonok gyomor-bél rendszert érintő főbb hatásait az 1. táblázatban foglaltuk össze [3, 9, 16–21].

Az élettani GLP1-szekréció

Az élettani GLP1-szekréció bifázisos természetű. Első, nagyobb elválasztási csúcsa 15–30 perccel az étkezés megkezdését követően, második, kisebb csúcsa 90–120 perc elteltével figyelhető meg. Maga a hormonkibocsátás – az emberi szervezetre általában jellemzően – pulzatis természetű, s a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4) enzim okozta degradációból eredően igen rövid hatású. Az első csúcs kiváltásában neurotranszmitterek, elsősorban az acetil-kolin közrehatását valószínűsítik, az utóbbi a táplálékkal felvett összetevők, szénhidrátok és zsírok közvetlen jelenlétének következménye [9, 18, 22].

GLP1-receptorok jelenlétét igazolták a pancreas alfa- és béta-sejtjeiben, a központi idegrendszerben, az alsó béltraktusban, a vesékben, a tüdőben, a szívben, a vázizomzatban és a perifériás idegelemekben is [8]. A receptor a guanin-nukleotid fehérjéhez (G-protein) kapcsolt szekretinszerű B-osztályú receptorcsalád tagja.

E receptorokat nagy hidrofób extracelluláris és hét hidrofób transzmembrán domén, valamint a „kétdoménés” ligandkötés jellemzi. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a recep-

1. táblázat | Az L-sejtekből szekretálódó enterohormonok gyomor-bél működést befolyásoló hatásai [3, 9, 16–21]

	Gyomor-motilitás	Vékonybél-tranzitidó	Vastagbél-tranzitidó	Egyéb hatások
GLP1	↓	↓(↓**)	(↓)	Táplálékfelvétel ↓* Mucosavédelem Energiaszenzor**
GLP2	–	–	–	Intestinalis keringés ↑ Mucosavédelem Gyulladás ↓ A belek SGLT1-expressziója ↑
PYY	↓	↓	↓	Táplálékfelvétel ↓*
Oxintomodulin	↓	↓	↓	Táplálékfelvétel ↓*
INSL5		↓		Táplálékfelvétel ↑* Hepaticus glükózki-bocsátás ↑

↑: fokozza, ↓: csökkenti, érdemi hatás nem ismert.

*Centrális hatással, a jóllakottságérzet befolyásolásával.

**A vastagbél L-sejtjeiben termelődő frakció hatása.

GLP1 = glükagonszerű peptid-1; GLP2 = glükagonszerű peptid-2; INSL5 = inzulinszerű peptid-5; PYY = peptid-tirozin-tirozin; SGLT1 = nátrium-glükóz-kotranszporter

toraktiváció első lépéseként a ligand (ez esetben a GLP1) C-terminálisával a hidrofób doménnal lép kapcsolatba, ezt követi második lépésként a komplexnek az N-terminális transzmembrán doménhez történő kapcsolódása, azaz a tulajdonképpeni receptoraktiváció. Ez utóbbit azután a heterotrimer struktúrájú G-proteinek közvetítésével a ciklikus AMP termelésének azonnali fokozódása és a proteinkináz-A aktivációja követi [23]. Újabbán leírták a GLP1-nek a fenti reakcióúttól független jelátvitelt is, ennek részletei azonban ez idő szerint nem mindenben tisztázottak.

Az élettanilag elválasztódó GLP1 féléletideje igen rövid, a láncvégi dipeptid lehasadása folytán 2–3 percen belül inaktívulódik. A GLP1-RA-k forgalomba kerülésével derült fény arra, hogy az élettaninál erősebb, illetve hosszabb tartamú GLP1-aktiváció az akut válasz mellett késői hatásokat is indukál. (Az inkretin mechanizmusú vércukorcsökkentők másik csoportjának, a DPP4-gátlóknak az esetében is megnyúlik a GLP1 hatása. Ez esetben azonban a fiziológiás GLP1-elválasztás hosszabb tartamú érvényesüléséről van szó, amelynek erőssége és tartama is különbözik a GLP1-RA-kétől. Ez a magyarázata, hogy a késői hatások ez utóbbi csoport esetében markánsabbak.)

E két eltérő válasz a legjobban a béta-sejtek esetében tisztázott: így az, hogy a GLP1 akut hatásaként fokozódik a ciklikus AMP képződése, transzkripciós faktoroknak – mint az inzulinelválasztás meghatározó elemének, az ATP-függő káliumsatorna glükóz iránti érzékenységét növelő EPAC2A-nak – az expressziója és ezek eredményeként a glükózfüggő inzulinszekréció. A hosszabb

tartamú GLP1-hatás növeli az ATP-tartalmat, az intracitoplazmatikus szekréciós granulumok sűrűségét, csökkenti az endoplazmás reticulumstresszt, antioxidáns, glükó- és lipotoxicitást mérséklő hatásával gátolja a sejtek apoptózisát [8].

Az egyéb szövetek esetében elsősorban a farmakológiai, azaz az élettaninál erőteljesebb és általában tartósabb GLP1-receptor-stimuláció következményei ismertek [24]. E vonatkozásban a gyomor-bél rendszer tekintetében a gyomorürülés vizsgálata kapott nagyobb hangsúlyt, hiszen a gyomortartalom ürülésének elhúzódóbbá válása mérsékli a pp. vércukorszintet, ez utóbbi alakulásában ugyanakkor a vékony-, illetve vastagbél-motilitás nem játszik érdemi szerepet. A gyomorürülés fókuszba kerülése magyarázza azt is, hogy az élettanilag termelődő GLP1 vékony-, illetve vastagbélműködést érintő hatásáról alig ismertek kísérletes, illetve humánvizsgálati adatok [24].

Kívülről bejuttatott, farmakológiai dózisu GLP1 akut hatásaként lassul a gyomorürülés, továbbá éhezéskor – de postprandialisán nem – lassul a vékony- és vastagbél-motilitás. (E hatások eredményeként született a GLP1 egy időben használatos enterogastron, „ileal brake” elnevezése is [24].) Mindegyik esetében a vagusson keresztül érvényesülő kolinerg mechanizmus, azaz „centrális” támadáspontú hatás valószínűsíthető [8].

A gyomorürülés lassulása kapcsán fontos annak hangsúlyozása, hogy élettani határokon belüli változásról van szó, amely sohasem éri el a neuropathiás károsodás eredményeként kialakuló folyamat mértékét. Sőt egyes megfigyelések szerint diabeteses neuropathia fennállásakor e motilitásváltozás jelentősen mérséklődik vagy megszűnik [25].

Egy vizsgálatban farmakológiai dózisu GLP1-RA-t adtak rövid (4,5 órás), intermittáló (19,5 óra elteltével ismételt rövid tartamú) és tartós (24 órás) infúzióban. Mindegyik esetben szcintigráfias módszerrel vizsgálták a gyomorürülés sebességét, amelyet placebo 4,5 órás infúziója után mérttel hasonlítottak össze. Azt találták, hogy a kontrollhoz (placebo) képest mindhárom esetben csökkent a gyomorürülés, a legkifejezettebben a rövid tartamú („akut”) infúziót, a legkevésbé az elhúzódó adást követően. A vizsgálattal igazolódni látták, hogy a gyomorfalli GLP1-RA-k tekintetében felvethető egyfajta attenuáció („tachyphylaxis”) tartós GLP1-hatás esetén [26]. Létrejöttében centrális, az idegrendszer közvetítésével érvényesülő hatást tételeznek fel. Fontos annak hangsúlyozása, hogy egyfelől a gyomorürülés lassulása elhúzódó GLP1-RA-alkalmazás esetén is kimutatható volt – bár mértéke elmaradt a másik két alkalmazást követően megfigyelttől –, másfelől hogy hasonló attenuáció a GLP1 „közvetlen” receptorális hatásai esetében, például a béta- és az alfa-sejteken, sem kísérletes, sem humán megfigyelésekből eddig nem vált ismertté. A jelenség pontos mechanizmusa tehát még feltárást igényel [27].

A GLP1-receptor-agonisták klinikofarmakológiai vonatkozásai

A GLP1-RA-k a hatástartam alapján rövid (féléletidő 2,4–4,3 óra) és hosszú (féléletidő 13 óra–8 nap) hatású változatokra oszthatók. Más csoportosítások rövid, intermedier (féléletidő 13 óra) és hosszú (féléletidő 5–8 nap), néhány felosztás az utóbbi kettő helyett hosszú és ultrahosszú hatású változatokat különböztet meg [1–3]. A csoportnak az „intermedier” hatástartamú, a többi hosszú (illetve „ultrahosszú”) hatású változattól a féléletidejében jelentősen különböző képviselője a liraglutid.

A liraglutid a farmakodinámiai jellemzői alapján hosszú hatású változat – „arany standardként” szerepel összehasonlító megfigyelésekben –, féléletidejéből adódóan azonban napi egyszeri adagolást igényel, a hasonló hatástani sajátosságokkal rendelkező, de csak hetente egyszer beadandó származékokéhoz képest.

A hatástartam az adagolási gyakoriság mellett a gyomorfalli GLP1-receptorok előzőekben részletezett stimulálhatóságának szempontjából jelentős. Rövid felezési idejű készítmények esetében a gyomorürülés lassulása – és ezáltal a pp. vércukorszint mérséklődése – kifejezettebb, hosszabb vagy hosszú felezési idejű változatok esetében kisebb.

Az adott készítmény hatástani sajátosságaiban a féléletidő mellett a receptoraffinitás és -kötődési dinamika

2. táblázat | A rövid („prandialis”) és a hosszú („nem prandialis”) hatású GLP1-RA-k főbb hatástani jellemzői [4, 5]

	Rövid hatású	Hosszú hatású*
Inzulinszekréció	↑	↑↑
Glükagonkibocsátás	↓	↓
Gyomorürülés	↓↓	↓**
Éhomi vércukorszint	↓	↓↓
A pp. vércukorszint a beadás után	↓↓	↓
Testsúly	↓	↓↓ / ↓
A GLP1-származék	Exenatid BID Lixiszenatid	Liraglutid Exenatid QW Dulaglutid Albiglutid ^o Szemaglutid
Adagolási gyakoriság	Napi 1× (lixiszenatid) Napi 2× (exenatid BID)	Napi 1× (liraglutid) Heti 1× (a többi változat)

*Hatástani jellemzői alapján a liraglutidot is ideértve.

**Készítményenként változó mértékben.

^oA gyártó üzletpolitikai megfontolásokból a visszavonását tervezi.

BID = naponta kétszer; GLP1 = glükagonszerű peptid-1; pp. = postprandialis; QW = hetente egyszer; RA = receptoragonista

3. táblázat | A rövid, illetve hosszú hatástartamú GLP1-RA-k átlagos hatása a HbA_{1c}-re, az éhomi vércukorra és a testsúlycsökkentésre, valamint az elsődleges összetett végpont tekintetében a kontrollágnál kedvezőbbnek bizonyuló cardiovascularis végpontú vizsgálatok [2, 5, 6, 28–36]. A feltüntetett értékek átlagos adatokat jeleznek; az egyes tanulmányokban jelentős a szórás, részben a vizsgálatok változó időtartamának, részben a készítmények dózísának függvényében

Rövid hatástartamú származékok

	▲HbA _{1c} (%)	▲Éhomi vércukor (mmol/l)	▲Testsúly (kg)	Az összetett végpont tekintetében (MACE) szuperioritást igazoló vizsgálat (OR, 95% CI, p)
Exenatid BID 2 × 5, 10 µg	0,80–1,50	0,60–0,80	1,07–3,60	
Lixisenatid 1 × 10, 20 µg	0,70–1,10	0,30–2,00	0,30–3,60	

Hosszú hatástartamú származékok

Liraglutid 1 × 0,6, 1,2, 1,8 mg	0,84–1,60	1,60–2,06	0,84–3,6	LEADER 0,87 (0,78–0,97), p = 0,01
Exenatid QW Heti 1 × 2 mg	1,28–1,90	2,00–3,60	1,60–3,70	EXSCEL 0,91 (0,83–1,00), p = 0,06
Dulaglutid Heti 1 × 0,75, 1,5 mg	0,71–1,50	1,50–2,10	0,80–2,90	REWIND** 0,88 (0,79–0,99), p = 0,026
Albiglutid Heti 1 × 30, 50 mg	0,70–0,82	0,20–1,20	+0,20 – -1,30	HARMONY Outcomes 0,78 (0,68–0,90), p<0,006
Szemaglutid* 1 × 0,25, 0,50, 1,00 mg	1,45–1,60	1,60–2,50*** 2,20–2,80****	3,70–4,50	SUSTAIN-6 0,74 (0,58–0,85), p = 0,02

*A parenteralis változatra vonatkozóan.

**A REWIND tanulmány eredményei a kézirat leadása után kerültek közlésre, a relatív kockázat adatait a nyomdába adás előtt pótoltuk.

***1 × 0,5 mg esetén.

****1 × 1,0 mg alkalmazásakor.

BID = naponta kétszer; CI = 95%-os megbízhatósági tartomány; GLP1 = glukagon-szerű peptid-1; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; MACE = cardiovascularis halálozás, nem fatális infarktus és nem fatális stroke összetett végpontja; OR = esélyhányados a kontroll- (placebo-) ágéhoz képest; p = a szignifikancia foka; RA = receptoragonista; QW = hetente egyszer

is szerepet játszhat. Egy – állatkísérletes – megfigyelésben a még ZP10A jelű, egyébként rövid hatású (féléletidő 4,3 óra), később lixiszenatidként ismertté vált molekula GLP1-receptorhoz történő kötődését mintegy négyszer erősebbnek találták a humán GLP1-énél [22, 28]. Más GLP1-RA-k esetében a receptorális kötődésnek az élettanitól eltérő erősségére vonatkozóan nem ismertek adatok.

A farmakokinetikai sajátosságokból eredően az első GLP1-RA-k bevezetését követően kiemelt hangsúlyt kapott az éhomi és a pp. vércukorszint alakulása (2. táblázat) [4, 5]. Úgy tűnt, hogy a rövid hatású változatok adása kapcsán megfigyelt erőteljesebb pp. vércukorcsökkenés speciális előnyt jelenthet. Későbbi vizsgálatok azonban azt erősítették meg, hogy egyrészt a pp. vércukorszint erőteljesebb mérséklődése csak a rövid hatású („prandialis”) készítmény beadását követő étkezés után markáns. A beadás ismétlése nélkül a további étkezések esetében lényegesen nem különbözik a hosszú hatású változatok kapcsán megfigyelttől. Másrészt megerősítést nyert, hogy a napszakos vércukorszint, a „glykaemia” egésze a hosszú hatású, ún. nem-prandialis (vagy bazális) hatású származékok esetében kedvezőbb, s különösen az a heti egyszeri adagolású változatok alkalmazásakor. Jól-

lehet e különbség metaanalízisekben nem annyira szembevetendő (3. táblázat) [2, 5, 6, 28–36], közvetlen összevetésekben azonban egyértelműen igazolható (4. táblázat) [2, 32–42].

Klinikai tapasztalatok

A GLP1-RA-k adagolásának kezdetén nem ritkák emésztőszervi mellékhatások. A leggyakrabban jelentkező panaszok az émelygés, hányinger, hasi diszkomfort, amelyek kis kezdő adag alkalmazása esetén többnyire enyhék és átmenetiek, s a kezelés további szakaszában elmúlnak. Csak ritkán teszik szükségessé a kezelés leállítását, megfelelő edukációval és dietoterápiás eszközökkel – több kis étkezés beiktatásával, emésztést terhelő ételek kerülésével – jól kézben tarthatók [34, 35]. A jelenleg forgalomban lévő GLP1-RA-k az exenatid heti egyszeri változatának (exenatid QW) kivételével több változatban, kisebb és nagyobb hatóanyag-tartalommal kerülnek forgalomba. A hosszú hatású exenatid esetében a rövid hatású változat jelenti az alacsonyabb dózisoskat.

Egy 443 gyakorló orvos bevonásával készült felmérés szerint a kezelés abbahagyását indokló leggyakoribb okok a kívánttól elmaradó anyagcserekontroll (45,6%),

4. táblázat | Néhány a GLP1-RA-kat közvetlenül összevető klinikai tanulmányok közül [2, 32–42]

A vizsgálat	LEAD 6			LIRA-LIXI			DURATION 6			AWARD 6			SUSTAIN 3			HARMONY 7		
Comparator	liragl	exe BID	p	liragl	lixix	p	exe QW	liragl	p	dulagl	liragl	p	exe QW	szemagl	p	liragl	albigl	p
	1 × 1,8 mg	2 × 10 µg		1 × 1,8 mg	1 × 20 µg		1,5 mg	1 × 1,8 mg		1,5 mg	1 × 1,8 mg		2,0 mg	1,0 mg		1 × 1,8 mg	50 mg	
▲ HbA _{1c} (%)	-1,12–0,79 <0,0001			-1,80–1,20 <0,0001			-1,28–1,48 = 0,0018			-1,42–1,48 NS			-0,90–1,50 <0,0001			-0,98–0,79 <0,05		
▲ Testsúly (kg)	-3,24–2,87 NS			-4,30–3,70 = 0,23			-2,68–3,60 = 0,0005			-2,90–3,57 <0,05			-1,90–5,60 <0,0001			-2,19–0,64 <0,0001		

A vizsgálatok elnevezése:

AWARD = Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in diabetes; DURATION = diabetes therapy utilization: Researching changes in A_{1c}, weight and other factors through intervention with exenatide once weekly; HARMONY = az albiglutid hatékonyságát és biztonságosságát tesztelő klinikai vizsgálat sorozat (a betűszó feloldása nem ismert); LEAD = liraglutide effect and action in diabetes; LIRA-LIXI = efficacy and safety of liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes; SUSTAIN = semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes.

Ahol napi adagolás szükséges, jeleztük az egy- vagy kétszeri adagolási gyakoriságot. Ahol ez nem szerepel, heti egyszeri adagolású készítményről van szó.

albigl = albiglutid; BID = naponta kétszer; dulagl = dulaglutid; exe = exenatid; liragl = liraglutid; lixi = lixisenatid; NS = nem szignifikáns; p = a szignifikancia foka; QW = heti egyszer; szemagl = szemaglutid

az émelygés/hányinger (43,8%) és az emésztőszervi mellékhatások (36,8%) voltak. Az ugyanakkor megkérdezett 194, korábban GLP1-RA-t használó személy válaszai között is – a szűrésoktól való idegenkedés után – a nem megfelelő közérzet szerepelt az első helyen (38,6%), emellett jelentős arányú volt a várttól elmaradó mértékű fogyás (38,1%) okként való megjelölése is. Mindez a nem megfelelő orvos–beteg kommunikációra utal, hiszen e mellékhatások lehetséges előfordulására való felkészítés, általában átmeneti voltuk hangsúlyozása és étrendi útmutatás nyújtása átsegítheti a páciens a kezdeti nehézségeken. Ugyanígy, a súlyleadással kapcsolatos túlzó várakozás is elkerülhető korrekt beteg-tájékoztatással [43].

E készítmények forgalomba kerülésekor egyes állatkísérletes és humánmegfigyelések alapján kiemelten vizsgálták a pancreatitis kialakulásának kockázatát. S noha kétségtelen, hogy ismertek szórványközlések akut pancreatitis megjelenéséről [44–46], nagy esetszámú és hosszú távú tapasztalatok alapján a kauzális összefüggés kizárhatóan látszik [46, 47].

Az értékelést nehezíti, hogy önmagában a túlsúly, továbbá a 2-es típusú diabetes is fokozza a pancreatitis kialakulásának kockázatát. GLP1-receptorokat kétségtelenül kimutattak az exocrin pancreas acinussejtjeiben, s kísérletesen igazolták a ductus- és acinussejtek proliferációját serkentő, valamint az amiláztermelést fokozó hatást [48]. A GLP1-RA-k esetében azonban metaanalízisek alapján a pancreasrák kockázatának fokozódása sem volt eddig megerősíthető [48, 49]. Mint ahogyan minden esetben, a GLP1-RA-k esetleges bevezetésekor is személyre szabott mérlegelés, az egyéni kockázat tanulmányozása szükséges a terápiás döntés meghozatala előtt.

A bélmotilitásnak a GLP1-RA-kezelés alatti alakulása a korábbiakban kevés figyelmet kapott, jóllehet több készítmény – így az egyaránt hosszú hatású lira- és szemaglutid, továbbá a liraglutid bázisinzulinnal kombinált változata – hazai törzskönyvi előírataiban szerepel a gyomor- és a bélmotilitás potenciális lassulására vonatkozó figyelmeztetés [50–52]. Ezt megerősítő irodalmi közlések is ismeretesek [53–55].

Magunk GLP1-RA-bázisinzulin kombinált készítmény (degludek inzulin–liraglutid fix kombináció: IDeg-Lira) alkalmazásakor észleltük ileuszerű klinikai kép kialakulását, amely a készítmény leállítása után, konzervatív kezeléssel rendezhető volt [54]. Betegünknek sem azt megelőzően, sem a terápiaváltás óta nem voltak hasonló panaszai. A később elvégzett coloscopia sem talált eltérést kis polipkezdemenyen túl.

Az irodalom áttanulmányozásakor mindössze egy hasonló közléssel találkoztunk [55], amelynek azonban csak az összefoglalása angol nyelvű. Esetünkben az addigi napi többszöri inzulinkezelésről történő váltás részben fogyókúra céllal történt, mert betegünk az inzulinkezelés során jelentős súlytöbbletetre tett szert. Fogyási céllal csökkentette napi táplálék- és energiafelvételét, s ezzel párhuzamosan az ételmirost-bevitelt is. E körülmény hozzájárulhatott a bélműködés jelentős lassulásához.

Következtetés

A GLP1 és RA-i gyomor-bél rendszert érintő hatásai sokrétűek, és messze nem korlátozódnak a gyomorürülés lassítására. Éppen ezért a gyomormotilitás potenciális változását és annak a pp. vércukorszintet érintő hatását csoportosítási szempontként választani inkább zavaró,

mint orientáló. Ráadásul, amint arra az előzőekben rámutattunk, e hatás nemcsak a rövid hatású változatok sajátja, valamivel kisebb mértékben a hosszú hatású származékok alkalmazásakor is megfigyelhető. Továbbá a pp. vércukorszint mérséklődése csak a „prandialis” GLP1-RA-k beadása utáni étkezés esetében kifejezett, újabb, későbbi étkezéseket követően kevéssé markáns. A „nem prandialis” készítmények napszakos vércukorszintet, átlagos HbA_{1c}-értéket csökkentő hatása pedig felülmúlja az előbbieket. Mindezek alapján a napi gyakorlatot jobban segíti a rövid, illetve hosszú hatású elnevezés használata.

A bázisinzulinnal kombinált készítmények – IDegLira, valamint a glargin inzulin–lixisenatid kombináció (IGlarLixi) – megjelenése a rövid, illetve hosszú hatást egyébként is megkérdőjelezi, mivel az ezekben használatos bázisinzulinok eleve hosszú hatásúak, és a készítmények így napi egyszeri adagolásúak.

A GLP1-RA-k – különösen a hosszú hatású változatok – alkalmazásakor az eddiginél nagyobb figyelmet célszerű fordítani a bélműködés alakulására, az ezzel kapcsolatos kórelőzményi adatok mérlegelésére. Fel kell hívni a betegek figyelmét szorulásos panaszok lehetséges előfordulására, a megfelelő rostbevitel biztosítására. A megfelelő edukációval és körültekintő készítményválasztással a kezelés biztonságosan folytatható.

Anyagi támogatás: A kézirat elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: W. G.: A koncepció kialakítását, valamint a kézirat végső formába öntését végezte, és elkészítette a táblázatokat. H. P. és K. J. T. az irodalomgyűjtésben, egyes részek kidolgozásában vett részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: W. G. több tanácsadó testület tagja, esetenként szakértői tevékenységet végez, a jelen dolgozat azonban érdekltségektől mentes.

Irodalom

- [1] Winkler G. The place of long-term GLP-1 receptor agonists in the therapy of type 2 diabetes – the present possibilities in Hungary. [A hosszú hatású GLP-1 receptor agonisták helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – a jelen hazai lehetőségek.] *Diabetologia Hung.* 2019; 37(2): 91–100. [Hungarian]
- [2] Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn, 2019. 05. 22.; pp. 1–18. <https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus>.
- [3] Madsbad S. Growing experience with GLP-1 receptor agonists. *Medicographia* 2017; 39(3): 219–227.
- [4] Owens DR, Monnier L, Hanefeld M. A review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and their effects on lowering postprandial plasma glucose and cardiovascular outcomes in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 1645–1654.
- [5] Miñambres I, Pérez A. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetologia* 2017; 9: 6. doi: 10.1186/s13098-017-0204-6.
- [6] Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1263–1273.
- [7] Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep.* 2017; 21: 1160–1168.
- [8] Rowlands J, Heng J, Newsholme P, et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 672. doi: 10.3389/fendo.201800672.
- [9] Greiner TU, Bäckhed F. Microbial regulation of GLP-1 and L-cell biology. *Mol Metab.* 2016; 5: 753–758.
- [10] Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, et al. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain–gut communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28: 620–630.
- [11] Moran-Ramos S, Tovar AR, Torres N. Diet: friend or foe of enteroendocrine cells – how it interacts with enteroendocrine cells. *Adv Nutr.* 2012; 3: 8–20.
- [12] Worthington JJ. The intestinal immunoendocrine axis: novel cross-talk between enteroendocrine cells and the immune system during infection and inflammatory disease. *Biochem Soc Trans.* 2015; 43: 727–733.
- [13] Symonds EL, Peiris M, Page AJ, et al. Mechanisms of activation of mouse and human enteroendocrine cells by nutrients. *Gut* 2015; 64: 618–626.
- [14] Jorsal T, Rhee NA, Pedersen J, et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia* 2018; 61: 284–294.
- [15] Arora T, Akrami R, Pais R, et al. Microbial regulation of the L-cell transcriptome. *Sci Rep.* 2018; 8: 1207. doi: 10.1038/s41598-017-18079-2.
- [16] Thombare K, Niika S, Wang X, et al. Long chain saturated and unsaturated fatty acids exert opposing effects on viability and function of GLP-1-producing cells: mechanisms of lipotoxicity. *PLoS ONE* 2017; 12: e0177605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177605>.
- [17] Eda H, Fukui H, Uchiyama R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the link between GLP-1 expression and motility of the gastrointestinal tract. *PLoS ONE* 2017; 12: e0177232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177232>.
- [18] Janssen P, Rotondo A, Mulé F, et al. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 18–36.
- [19] Moran AW, Al-Rammahi MA, Batchelor DJ, et al. Glucagon-like peptide-2 and the enteric nervous system are components of cell-cell communication pathway regulating intestinal Na⁺/glucose co-transport. *Front Nutr.* 2018; 5: 101. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00101>.
- [20] Hope DC, Tan TM, Bloom SR. No guts, no loss: toward to the ideal treatment for obesity in the twenty first century. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 442. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00442>.
- [21] Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front Physiol.* 2018; 9: 900. doi: 10.3389/fphys.2018.00900.
- [22] Thorkildsen C, Neve S, Larsen BD, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist ZP10A increases insulin mRNA expression and prevents diabetic progression in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307: 490–496.

- [23] Yang D, de Graaf C, Yang L, et al. Structural determinants of binding the seven-transmembrane domain of the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R). *J Biol Chem.* 2016; 291: 1291–1304.
- [24] Marathe CS, Rayner CK, Jones KI, et al. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011: 279530. Doi: 10.1155/2011/279530.
- [25] Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsula endoscopy. *Diabetes Metab.* 2017; 43: 430–437.
- [26] Umaphathysivam MM, Lee MY, Jones KL, et al. Comparative effects of prolonged and intermittent stimulation of glucagon-like peptide 1 receptor on gastric emptying and glycemia. *Diabetes* 2014; 63: 785–790.
- [27] Tong J, D'Alessio D. Give the receptor a brake: slowing gastric emptying by GLP-1. *Diabetes* 2014; 63: 407–409.
- [28] Hinnen D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017; 30: 202–210.
- [29] Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 249–257.
- [30] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498 and *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701. [Simultaneously published]
- [31] Andersen A, Lund A, Knop FK, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 390–403.
- [32] Triplitt C, Solis-Herrera C. GLP-1 receptor agonists. Practical considerations for clinical practice. *Diabetes Educ.* 2015; 41 (Suppl 1): 32S–46S.
- [33] Madsbad S, Holst JJ. Treatment with GLP-1 receptor agonists. In: Bonora E, DeFronzo R. (eds.) *Diabetes. Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention and Treatment.* Endocrinology. Springer Nature, Basel, 2018; pp. 1–45. Online ISBN 978-3-319-27317-4. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-27317-4_20-1.
- [34] Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015; 6: 109–134.
- [35] Brown E, Wilding JP, Barber TM, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors, and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: mechanistic possibilities. *Obes Rev.* 2019; 20: 816–828.
- [36] Sharma D, Verma S, Vaidya S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108: 952–962.
- [37] Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117–124.
- [38] Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide *versus* once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD 6): a randomised, open-label phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384: 1349–1357.
- [39] Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide *versus* exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 258–266.
- [40] Pratley RE, Aroda VR, Lingvay J, et al. SUSTAIN 7 investigators: semaglutide *versus* dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 275–286.
- [41] Nauck MA, Rizzo M, Johnson A, et al. Once-daily liraglutide *versus* lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1501–1509.
- [42] Busch RS, Ruggles J, Han J, et al. Effects of exenatide twice daily, exenatide once weekly or insulin in patients with type 2 diabetes and baseline HbA1c $\geq 11.0\%$: two pooled analyses including 20 randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2017; 71: e13029. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13029>.
- [43] Sikirica MV, Martin AA, Wood R, et al. Reasons for discontinuation of GLP1 receptor agonists: data from a real-world cross-sectional survey of physicians and their patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 403–412. doi: 10.2147/DMSO.S141235. eCollection 2017.
- [44] Chis BA, Fodor D. Acute pancreatitis during GLP-1 receptor agonist treatment. A case report. *Clujul Med.* 2018; 91: 117–119.
- [45] Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 906–908.
- [46] Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: Reassuring data from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 1327–1328.
- [47] Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med.* 2018; 6: 131. doi: 10.21037/atm.2018.02.24.
- [48] Ho Y, Ernst SA, Heidenreich K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 310: G26–G33.
- [49] Pinto LC, Falchetta MR, Rados DV, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2019; 9: 2375. doi: 10.1038/s41598-019-38956-2.
- [50] Victoza. INN-liraglutide. [Victoza – Alkalmazási előírás.] EMA https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170725138543/anx_138543_hu.pdf [Hungarian]
- [51] Ozempic. INN-semaglutide. EMA [Ozempic – Alkalmazási előírás.] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180208139833/anx_139833_hu.pdf [Hungarian]
- [52] Xultophy. IDegLira. [Xultophy – Alkalmazási előírás.] EMA https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140918129550/anx_129550_hu.pdf [Hungarian]
- [53] van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of once-daily liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese non-diabetic adults. *Int J Obes.* 2014; 38: 784–793.
- [54] Arapovicsné Kiss K, Borbáth L, Hajós P, et al. Unexpected adverse event of a long-acting GLP-1 receptor agonist – decreased gastrointestinal motility causing clinical symptoms during IDeg-Lira therapy. A case report. [Hosszú hatású GLP-1 receptor agonista szokatlan mellékhatása – a gastrointestinalis motilitás klinikai panaszokat okozó csökkenése IDegLira kezelés során. Esetismertetés.] *Diabetol Hung.* In press [Hungarian]
- [55] Kitamura T, Otsuki M, Kubo N, et al. Two cases of paralytic ileus associated with the administration of liraglutide. *J Japan Diabetes Soc.* 2012; 55: 982–986.

(Winkler Gábor dr.,
Budapest, Diós árok 1–3., 1125
e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu)