

A GLP-1-receptoragonista liraglutid direkt hatásai az érfali diszfunkcióra 2-es típusú cukorbetegségben

Sztanek Ferenc dr.,¹ Pető Attila dr.²

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

² Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály, Miskolc

Kulcsszavak

- ateroszklerózis
- endotél-diszfunkció
- GLP-1-receptoragonista
- liraglutid
- oxidatív stressz

Összefoglalás

A GLP-1-receptoragonista liraglutid kedvező hatásait a kardiovaszkuláris betegségek kialakulására klinikai vizsgálatok támasztották alá, ezek háttérében az endotéliumra és az érfali sejtekre kifejtett gyulladáscsökkentő, oxidatív stresszt mérséklő, az ateroszklerózis progresszióját gátló és plakkstabilizáló direkt hatások is feltételezhetők az indirekt kardiovaszkuláris kockázatsökkentő hatások mellett. A GLP-1-receptoragonisták közül a liraglutid alkalmazásával kapcsolatban áll rendelkezésünkre a legtöbb adat az endotélium funkciójára kifejtett hatásokról inzulinrezisztenciában és 2-es típusú cukorbetegségben. A liraglutid gátolja az oxidatív stresszfolyamatokat az endotélsejtekben, csökkenti a glükotoxicitást krónikus hiperglikémiában és akut vércukor-ingadozás esetén is. A reaktív oxigéngyökök termelődésének csökkenésével az endotél funkciója javul, fokozódik a nitrogén-monoxid-termelődés és mérséklődik az endotéldependens vazokonstriktió. A liraglutid gátolja a gyulladásos sejtek érfali adhézión és migrációját, az oxidált LDL képződését és a makrofágok habossejttekké alakulását, így direkt módon mérsékli az ateroszklerózis folyamatát. Az endotélium funkciójára kifejtett kedvező hatás kulcsfontosságú tényező lehet a GLP-1-receptoragonisták kardiovaszkuláris hatásainak megértésében.

Key words

- atherosclerosis
- endothelial dysfunction
- GLP-1 receptor agonist
- liraglutide
- oxidative stress

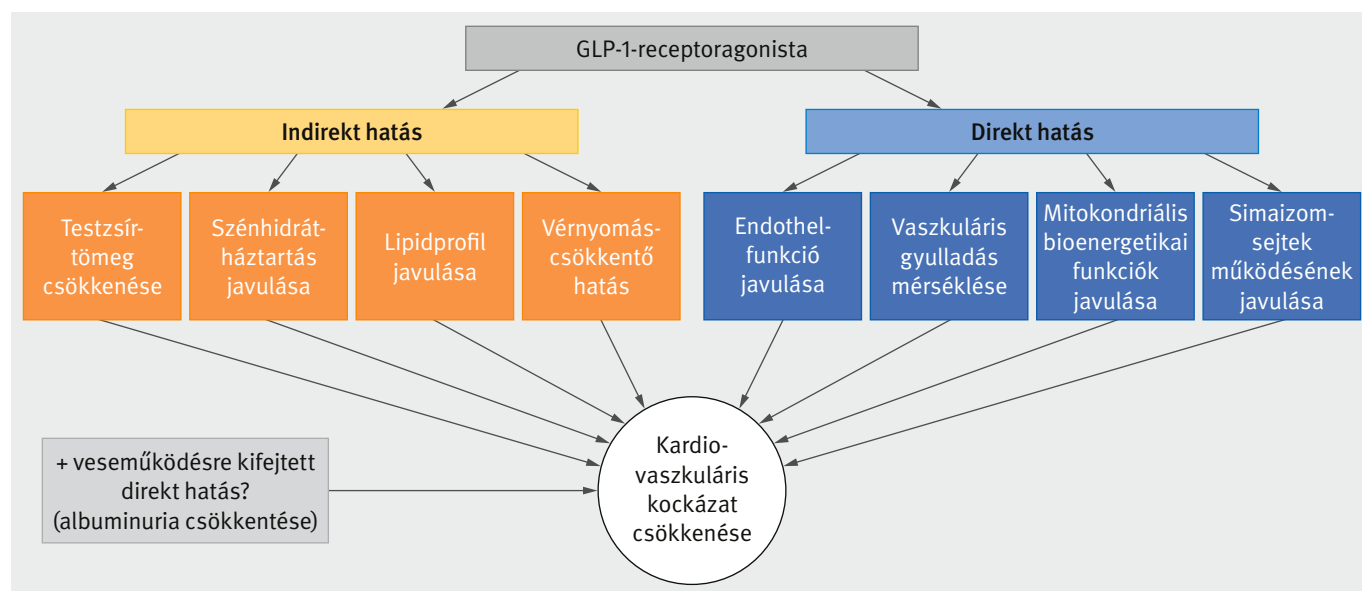
Direct effects of GLP-1 receptor agonist liraglutide on endothelial dysfunction and atherosclerosis in type 2 diabetes

The beneficial effects of the GLP-1 receptor agonist liraglutide on the development of cardiovascular disease have been demonstrated in clinical trials. These effects are thought to be due to anti-inflammatory, oxidative stress-reducing, atherosclerosis-inhibiting and plaque-stabilizing effects on the endothelium and vascular cells. Data from several clinical trials on the use of the GLP-1 agonist liraglutide in endothelial function in insulin resistance and type 2 diabetes are available. Liraglutide may inhibit the processes of oxidative stress in endothelial cells, reducing glucotoxicity in both chronic hyperglycemia and acute serum glucose variances. Improving endothelial function reduces the production of reactive oxygen radicals, increases nitric oxide production, and reduces endothelium-dependent vasoconstriction. Liraglutide may inhibit vascular wall adhesion and migration of inflammatory cells, the formation of oxidized LDL, and the transformation of macrophages into foam cells, thus directly reducing the process of atherosclerosis. The beneficial effect on endothelial function may be a key factor in understanding the cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists.

A GLP-1 hormon inaktív prekurzorai, a proglükagon és a preproglükagon a bélrendszer enteroendokrin L-sejtjeiben, a pancreas α -sejtekben és a központi idegrendszerben, a nucleus tractus solitariusban termelődnek. Ezekből a prohormonokból az α -sejtekben glükagon, míg az L-sejtekben és a központi idegrendszerben egyéb hasítási termékek mellett képződik a GLP-1 aktív hormon, mely fokozza a hasnyálmirigy β -sejtjeiben az inzulin termelését és szekrécióját, valamint a GLP-1 direkt módon és a pancreas δ -sejtek szomatosztatinprodukciónak serkentésével gátolja az α -sejtekben a glükagonelválasztást, így csökken a máj glükóztermelése.¹ A GLP-1 hatása glükózdependens, tehát csak magas vércukorértékek esetén érvényesül, ezért hipoglikemizáló hatástól mentes, fiziológias glükózcsökkentő hormonális választ vált ki. Ezenkívül a gasztrointenzstinális motilitás és a táplálékfelvétel mérséklése révén a testsúlyra és a testzsírtömeg alakulására is kedvező hatást fejt ki. A GLP-1 hormon rövid féléletidejéért a dipeptidil-peptidáz-4 enzim és a gyors renális elimináció felelős.¹

A GLP-1-receptoragonisták esetén a kardiovaszkuláris betegségek kialakulására kifejtett előnyös metabolikus hatásokat számos klinikai vizsgálat támasztotta

alá. A LEADER vizsgálatban a liraglutid kardiovaszkuláris biztonságát vizsgálták nagy és nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikójú 2-es típusú cukorbeteggekben, tehát olyanoknál, akiknek a kórelőzményében ismert koronária- vagy cerebrovaszkuláris betegség, szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség szerepel, vagy kardiovaszkuláris kockázati tényezők alapján nagy kockázatúnak számítanak ezen betegségek szempontjából. A vizsgálatban a kardiovaszkuláris biztonságon túl szignifikáns, 17%-os relatív kockázat-csökkenés igazolódott az összevont kardiovaszkuláris és halálozási végpontokra. A vizsgálatban a liraglutid szignifikánsan, 22%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást ($p=0,007$) és szintén jelentősen, 15%-kal az össz mortalitást.² Az ateroszklerotikus eredetű szív-érrendszeri betegségekre kifejtett kedvező hatás hátterében az indirekt változásokon túl (vércukorháztartásra, lipideltérésekre, testsúlyra és magas vérnyomásra, valamint az albuminuria mérséklése révén a veseműködésre kifejtett kedvező hatások) a LEADER vizsgálat vezetői több direkt kardiovaszkuláris kockázati tényező összetett kedvező változását valószínűsítették. A liraglutid érfalra kifejtett direkt gyulladáscsökkentő, az oxidatív stresszfolyamatokat mérséklő, az endotélium



1. ábra. A GLP-1-agonisták direkt és indirekt hatásai a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése szempontjából

funkcióját javító, az érelmeszesedést gátló és plakkstabilizáló hatásait feltételezték (1. ábra).^{3,4} A GLP-1 hormon receptorai jelenlétét már évtizedekkel korábban kimutatták a szívizomsejteken, az endotélsejteken és az érrendszer simaizomsejtjein is.⁵ A GLP-1-receptoragonista liraglutidterápia csökkenti a szérumban a koleszterin- és az oxidált LDL-koleszterin szintjét, mérsékli a karotisz intima-média vastagságát, csökken az artéria áramlás mediálta dilatációja és az ateroszklerotikus plakkok progressziója is.^{6,7}

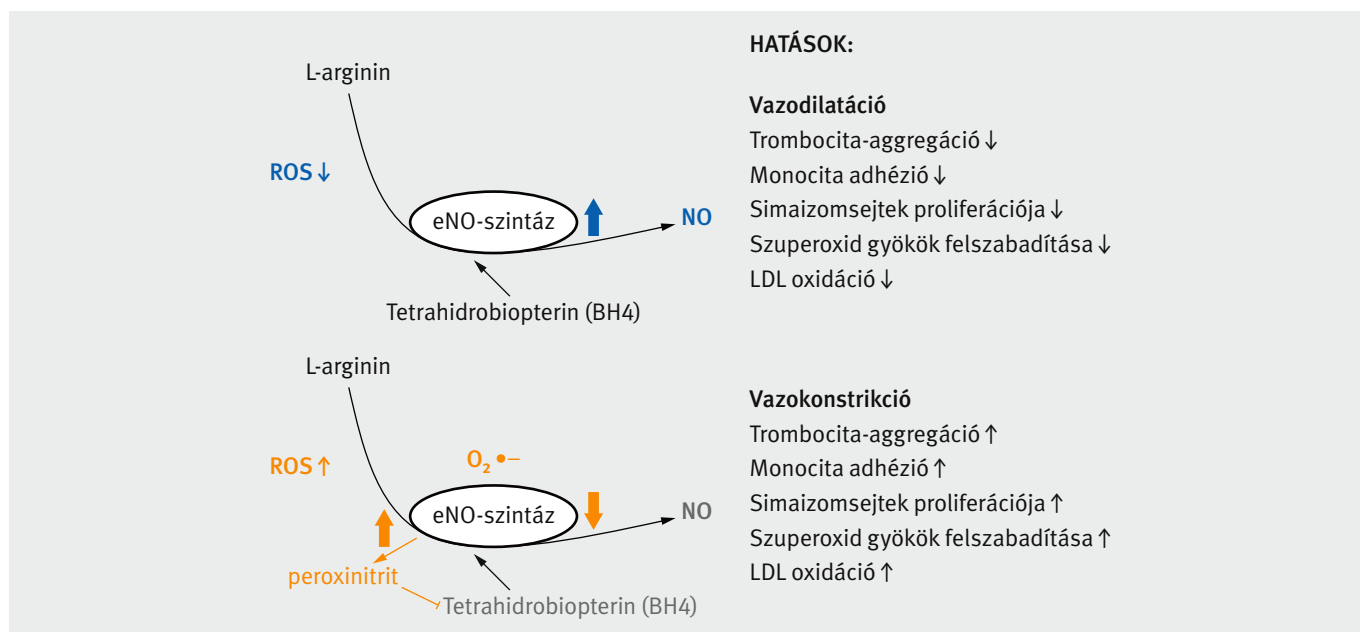
AZ ÉRFALI DISZFUNKCIÓ MECHANIZMUSA 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN

Az endotélium legfontosabb funkciója, hogy biztosítja a vaszkuláris homeosztázist az értágulat és érshűkület egyensúlyának fenntartásával, antitrombotikus, gyulladás-gátló és antioxidáns faktorok termelésével és az érfali simaizomsejtek proliferációjának szabályozásával. Az endotélium diszfunkciója során az érfali homeosztázis felbomlik, és a kóros eltérések tartós fennállása esetén az ateroszklerózis progressziója alakulhat ki.⁸ Az érbelhártya számos vazoaktív hormont termel, mint például a vazodilatátor prosztaglandin-I-2-t és nitrogén-monoxidot

(NO), valamint a vazokonstriktor tulajdonságú angiotenzin II-t, tromboxán A2-t és endotelin-1-et (ET-1). Az endotél diszfunkciójában központi szerepet játszik az NO inaktivációja és termelődésének gátlódása, ezáltal az endotéliumdependens vazodilatáció károsodása figyelhető meg 2-es típusú cukorbetegségben is.^{8,9}

1. Az oxidatív stressz fokozódásának szerepe az érfal diszfunkciójában

Az elhízás és a társuló inzulinrezisztencia az oxidatív stressz fokozódásával jár az endotélsejteken is, aminek során a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődését az antioxidáns tényezők már nem tudják egyensúlyozni, ennek eredményeként jelátviteli útvonalak módosulnak, és a sejtek lipid-, fehérje- és DNS-állománya is károsodik. A ROS olyan szabad gyökök felszabadulását jelenti, mint a szuperoxid anion, peroxil-, alkoxil- és hidroxilgyökök, valamint olyan nem szabad gyökök fokozott termelődését, mint a szingulett oxigén vagy a hidrogén-peroxid.¹⁰ A szuperoxid anion nagy aktivitással kötődve inaktiválja az endoteliális NO-szintáz (eNOS) fiziológiai működését, aminek következtében az NO helyett peroxinitrit keletkezik, mely rendkívül



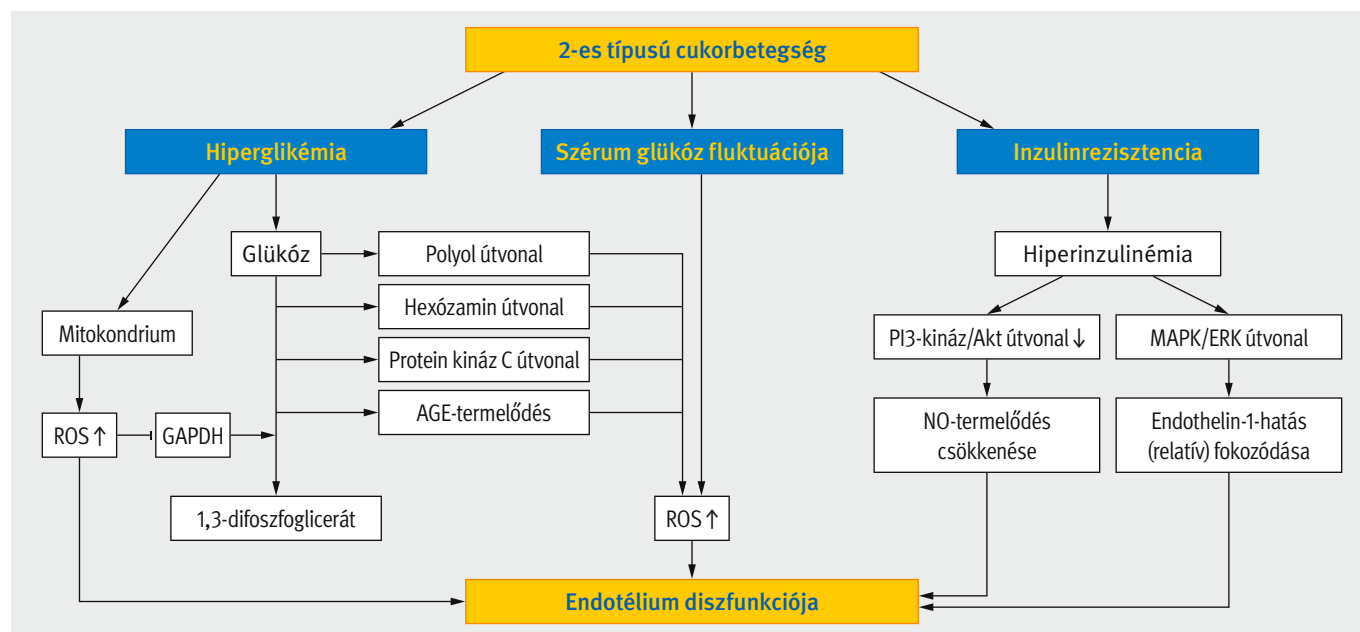
2. ábra. A reaktív oxigéngyökök hatása az endoteliális NO-szintáz működésére inzulinrezisztenciában és 2-es típusú cukorbetegségben

erős oxidálószerként lipid-peroxidációt, fehérjetirozin-nitrációt, DNS-károsodást és sejthalált okozhat (2. ábra). A peroxinitrit ezenkívül az eNOS fontos kofaktorát, a tetrahydrobiopterint is oxidálja, mely biológiailag inaktív formában már nem képes katalizálni az endoteliális NO-szintézist, így az eNOS további szuperoxid szabad gyökök termelődését katalizálja NO helyett.¹¹ Egyéb intracelluláris jelátviteli és metabolikus változáson túl az eNOS inaktivációja kulcsfontosságú tényező az oxidatív stressz és az endotélium kóros funkcióváltozásának kapcsolatában.¹² Cukorbetegségben a krónikus hiperglikémia, a vércukorszint akut ingadozása és az inzulinrezisztencia egyaránt szerepet játszik az oxidatív stressz fokozódása és ezáltal az endoteliális diszfunkció kialakulásában.^{8,9}

2. A krónikus hiperglikémia és az érfali diszfunkció kapcsolata

A krónikus hiperglikémia glükotoxicitással és az oxidatív stressz fokozódásával, ezáltal az endotélium diszfunkciójával társul 2-es típusú cukorbetegségben. Az intracelluláris oxigén szabad gyökök elsősorban a mitokondriumokban

képződnek.^{13,14} A glikolízis során keletkező piruvátból oxidatív foszforilációval ATP szintetizálódik, a trikarbonsavciklus során nikotinamid-adenin-dinukleotid (NADH) és 1,5-dihidro-flavin-adenin-dinukleotid (FADH-2) termelődik, melyek elektrondonorként szolgálnak a belső mitokondriális membránon az elektrontranszportlánc működéséhez és ezáltal a protongradiens fenntartásával biztosítják az energiát az ATP szintéziséhez. Hiperglikémiás állapotban fokozott NADH- és FADH-2-termelődés az elektrontranszfer fokozódásához és a protongradiens növekedéséhez vezet, ez gátolja a protonpumpa aktivitását és a szabad elektronok a transzportláncból elszívva oxigénnel reagálnak, aminek eredményeképpen szuperoxidanion képződik.^{13,14} A szuperoxidanion gátolja a glikolízis kulcsenzimének, a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáznak (GAPDH) az aktivitását, így a glükóz lebontás köztes metabolitjainak lebontására alternatív anyagcsere-útvonalak aktiválódnak. A poliol útvonalon a NADPH fokozott felhasználódása miatt a redukált glutathion regenerációja csökken, mely antioxidánsként fontos szerepet játszik a ROS inaktivációjában, ezáltal az érfali diszfunkció fokozódik. A hexózamin útvonalon



3. ábra. A krónikus hiperglükémia, az akut vércukor-ingadozás és az inzulinrezisztencia hatásai az endotél diszfunkciójára 2-es típusú cukorbetegségben

az UDP-N-acetilglükózamin termelődése fokozódik, ami hatására transzkripciós faktorok, nukleáris és citoplazmatikus fehérjék modifikációjával számos gén és fehérje funkciója változik meg, köztük az eNOS aktivitása következményes endotéliumkárosodással.¹⁵ A tartós hiperglükémiás állapotban a proteinkináz-C (PKC) útvonalon a diacilglicerol szintje emelkedik, ezáltal csökken az eNOS expressziója, fokozódik az ET-1, plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) termelődése, valamint a nukleáris faktor-kappa-B (NF-κB) és a NADPH-oxidáz aktivitása, ami szintén az endotéliumfunkció csökkenését eredményezi. Fokozódik az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) produkciója is, ami intra- és extracelluláris fehérjék módosításával, többek között az NF-κB-aktivitás és a ROS-képződés növekedésével jár együtt (3. ábra).¹³

3. Akut vércukor-ingadozások és az oxidatív stressz fokozódása

Nemcsak a krónikus hiperglükémia, hanem a 2-es típusú cukorbetegségben jellemző, az étkezéseket követő nagymértékű vércukoremelkedés is károsítja

az endotélium működését az oxidatív stressz akut fokozódása révén (3. ábra). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az endotélsejtek apoptózisa kifejezettebb az időszakosan megemelkedő glükózkoncentráció okozta PKC- és NADPH-oxidáz-aktiváció miatt a tartós hiperglükémiás állapothoz képest.¹⁶ Humán vizsgálat igazolta, hogy a vér glükózkoncentrációjának ingadozása erősen korrelál az oxidatív stressz mértékével, míg egyéb glikémiás paraméterek, mint az éhomi vércukor és a HbA_{1c}-szint nem mutat összefüggést az oxidatív stressz markereivel.¹⁷ Ezek arra utalnak, hogy a plazma glükózsintjének ingadozása az oxidatív stressz fokozódása által rontja az endotélium funkcióját, bár a háttérben álló pontos molekuláris mechanizmusok még részletesen nem ismertek. Azonban feltételezhető egy celluláris metabolikus alkalmazkodás is a krónikusan magas vércukorszintek által kiváltott toxikus hatásokhoz, ezzel szemben az időszakosan magas glükózkoncentráció mellett ilyen alkalmazkodás nem alakul ki, így a posztprandiális hiperglükémia már a 2-es típusú cukorbetegség korai szakaszában fokozott oxidatív stresszel és következményes endotélium-diszfunkcióval járhat.¹⁸

4. Inzulínrezisztencia által kiváltott érfali diszfunkció

Fiziológiásan az inzulin serkenti az NO termelődését az endotélsejtekben. Az inzulin sejt felszíni kötődését követően az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) foszforilálódik, ami a foszfoinozítid-3-kináz (PI-3-kináz)/Akt útvonal aktiválásával jár, aminek eredményeként az eNOS foszforilálódása fokozott NO-termelést eredményez, ami vazodilatációt vált ki.¹⁹ Az NO-felszabadulás további hatásokat fejt ki az endotélsejteken, gátolja a trombocitaaggregációt, a monocitaadhéziót, a szuperoxidgyökök felszabadulását, valamint a simaizomsejtek proliferációját és az LDL-koleszterin oxidációját (oxLDL-képződés) is csökkenti az érfalban. Hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia esetén az IRS downregulációja következtében a PI-3-kináz/Akt útvonal aktivitása is lecsökken. Az inzulin ezenkívül aktiválja a mitogénaktivált protein-kináz (MAPK)/extracelluláris szignál-szabályozott kináz (ERK) útvonalat is, ami serkenti az ET-1 szintézisét és vazokonstriktációt okoz (3. ábra).²⁰ Megfigyelhető, hogy inzulinrezisztenciában a PI-3-kináz/Akt/eNOS út szelektíven károsodik az endotélium sejt felszínén lecsökkent IRS-expresszió következtében, míg a MAPK/ERK/ET-1 útvonal aktivitása inzulin hatására nem csökken, tehát változatlanul aktív marad, így az inzulinrezisztenciára jellemző kompenzációs hyperinsulinaemia csökkent NO- és kifejezett ET-1-termeléshez, ezáltal az endotél-diszfunkció progressziójához vezet.²¹

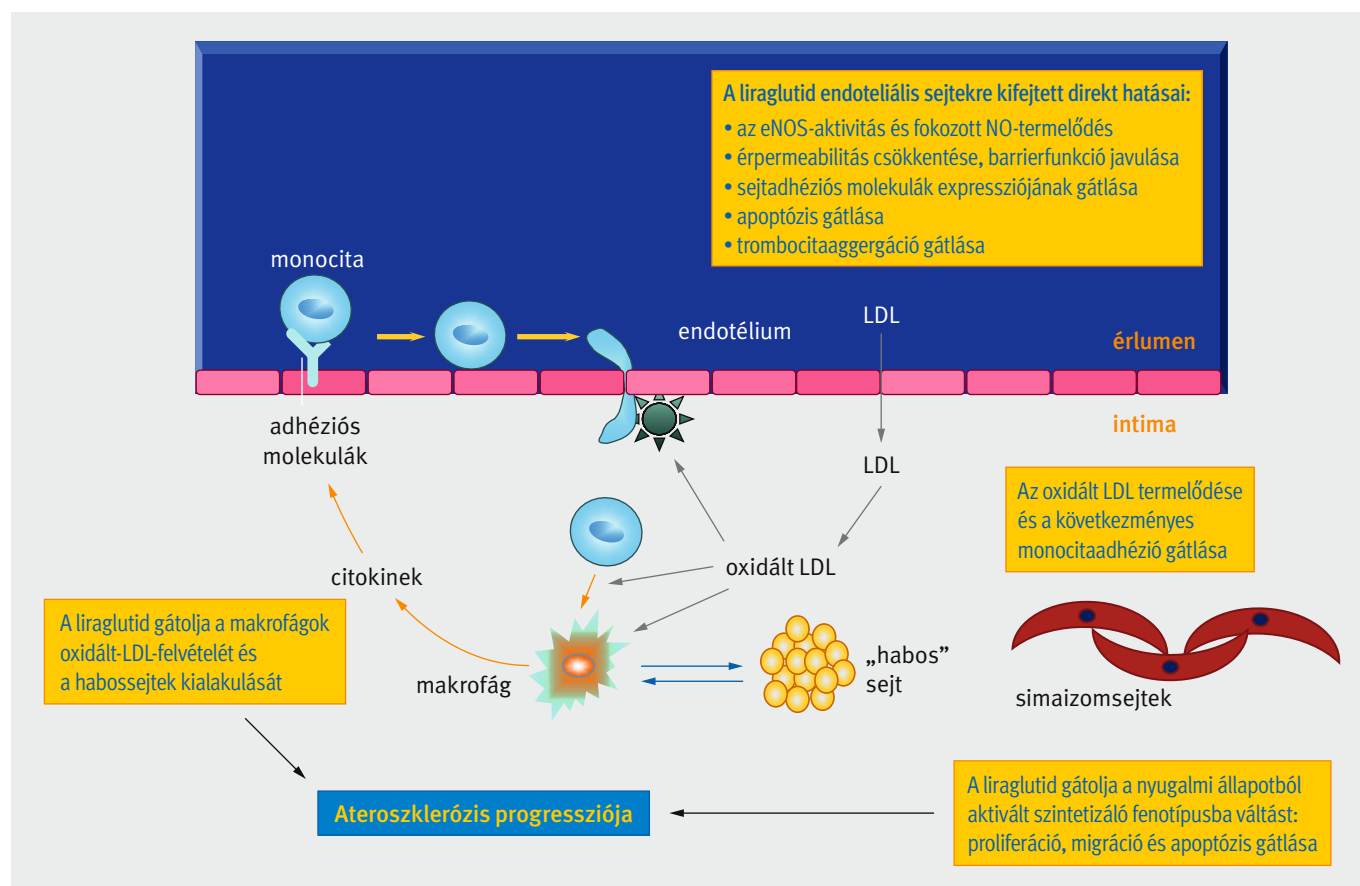
A GLP-1 HATÁSA KRÓNIKUS GYULLADÁSBAN ÉS AZ ÉRFAL DISZFUNKCIÓJÁBAN

A GLP-1 hormon egyszerre célpontja és közvetítője a gyulladásos válasznak. A GLP-1 szintje jelentősen megemelkedik gyulladásban, szepszisben a citokinek és a lipopoliszacharidok hatására. Az interleukin-1 és az interleukin-6 növeli a GLP-1 plazmaszintjét, a tumornekrózisfaktor-alfa (TNF- α) szintjének akut emelkedése fokozza, míg a krónikus TNF- α -expozíció inkább gátolja az enteroendokrin L-sejtek GLP-1-termelését.^{22,23} Ugyanakkor a bélrendszerben lokálisan az L-sejtek és a T-limfociták GLP-1-receptorai közötti interakció gyulladáscsökkentő hatása

igazolódott, és ugyanezen szisztémás immunmoduláló hatás feltételezhető az endotélsejtek GLP-1-receptorainak közvetítésével a különböző szervekben a krónikus gyulladás mérséklésének hátterében is.²⁴ A GLP-1-agonisták közül a liraglutid alkalmazásával kapcsolatban áll rendelkezésünkre a legtöbb experimentális adat az endotélium funkciójára kifejtett hatásairól inzulinrezisztenciában és 2-es típusú cukorbetegségben.

1. A GLP-1-agonista liraglutid hatása az érfali diszfunkcióra

Az utóbbi években a GLP-1-agonisták számos kedvező hatása igazolódott az érfali diszfunkcióra, aminek hátterében az endotélsejtek anyagcsere- és energiaháztartást szabályozó adenosin-monofoszfát aktiválta proteinkinázt (AMPK) aktiváló hatás állhat. Az AMPK központi szerepet játszik a sejtek – az AMP/ATP arány függvényében történő – anyagcsere- és energia-homeosztázisának szabályozásában. *In vitro* vizsgálatban kimutatták, hogy a GLP-1-receptoragonista exenatid stimulálja az AMPK/Akt jelátviteli útvonalon az eNOS aktiválását és az NO termelődését, ennek eredménye a vazodilatáció és az endotélium funkciójának javulása lett.^{25,26} A GLP-1-receptor aktiválása foszforiláció révén a ciklikus AMP/proteinkináz-A (PKA)/PI-3-kináz útvonalat aktiválja, ami az eNOS aktivitásának és az NO termelődésének fokozódásával jár.²⁷ Ezenkívül a GLP-1 antiapoptotikus, gyulladáscsökkentő hatást fejt ki az érfalon, és az endotélium barrierfunkciója is javul.²⁸ Liraglutidkezelés hatására az endotélsejteken jelen lévő GLP-1-receptorok stimulálódnak és megemelkedik az intracelluláris kalciumkoncentráció, az AMPK is aktiválódik, ennek következtében csökken a sejt felszínén az adhéziós molekulák és a PAI-1 expressziója, ez gátolja a gyulladásos sejtek adhézióját és a trombocitaaggregációt az érfalon.²⁹ Az utóbbi években az is igazolódott, hogy a liraglutid gátolja az oxLDL által indukált monocitaadhéziót,³⁰ az endotélium permeabilitásának fenntartásában is szerepet játszik, valamint elősegíti az antiapoptotikus mikro-RNS-ek kifejeződését is.³¹ Ezenkívül kimutatható, hogy a GLP-1-receptor aktivációja közvetlenül is gátolhatja a trombociták aggregációját, ezáltal direkt antitrombotikus hatást is kifejthet az érfalon (4. ábra).³²



4. ábra. A liraglutid direkt érfali hatásai az endotéldiszfunkció és az érlemezésedés folyamatában

2. A GLP-1-receptoragonisták hatása a vaszkuláris simaizomsejtek diszfunkciójára

A vaszkuláris simaizomsejtek diszfunkciója alatt az érfal simaizomsejtjeinek kóros proliferációját, az autofágia és a fibrózis folyamatainak fokozódását értjük. A vaszkuláris simaizomsejtek fenotípusának átalakulása jellemző a 2-es típusú cukorbetegségben észlelhető krónikus gyulladásos folyamatok következményeként, nyugalmi kontraktilis állapotból aktivált szintetizáló fenotípusba alakulnak át, ez elősegíti a proliferációt és a neointima kialakulását, aminek eredményeként az érfali sérülékenység fokozódása az érlemezésedés progressziójával társul (4. ábra). A GLP-1-receptoragonista exendin-4-ről kimutatták, hogy csökkenteni tudja az angiotenzin II aktiválta celluláris szuperoxidion képződést az aktivált ciklikus AMP/PKA

útvonalon keresztül.³³ A liraglutid gátolja a hiperglikémia okozta simaizomsejt-proliferációt, -migrációt és -apoptózist a PI-3-kináz/Akt útvonalak módosításával.²⁷ Patkánymodell koszorúér-simaizomsejteken a liraglutid gátolta az AGE-k által kiváltott fenotípusmodulációt az NF- κ B jelátviteli útvonal blokkolása révén.³⁴ A liraglutid gátolta az NF- κ B foszforilációját és transzlokációját a citoplazmából a sejtmagba endotélium-sejtkultúrában vizsgálva.³⁵ Ezenkívül a GLP-1 hormon gátló hatást fejt ki az érösszehúzóással szemben, mivel aktiválja a vaszkuláris simaizomsejtekben a GLP-1-receptor/ciklikus AMP/PKA jelátviteli útvonalat, és gátolja az endotélsejtekben a MAPK aktivációját, ennek eredményeként csökken az érfali simaizomsejtek kontrakciója.³⁶

A vaszkuláris simaizomsejtek oszteoblasztos differenciálódása szintén fontos szerepet játszik az érfali diszfunkció

folyamatában. A vaszkuláris oszteoblasztok differenciálódásának gátlásával a GLP-1-receptoragonisták csökkenthetik a foszfátindukált ateroszklerózist az AMPK/mTOR útvonal módosításával.³⁷ Az artériás resztenózis és a vaszkuláris remodelling az érsérülésre adott patológiás válasz neointimális hiperplázia formájában nyilvánul meg. A GLP-1-receptoragonisták csökkenthetik a neointimális hiperpláziát a vaszkuláris simaizomsejtek proliferációjának és migrációjának gátlása révén, valamint az NF- κ B gátlásával közvetlenül gátolják a vaszkuláris remodellinget patkány aorta angiotenzin II-indukált simaizomsejtjeiben.³⁸

3. Makrofágokból habossejtek képződésére kifejtett hatás a GLP-1RA-k által

Az intimába történő monocitavándorlás, a makrofágok kialakulása és a habossejtek képződése jelentősen hozzájárul az érfali diszfunkcióhoz és a gyulladásos válaszok kialakulásához inzulinrezisztenciában és T2DM-ben. A GLP-1-receptoragonista exendin-4 csökkenti a makrofáginfiltrációt és gátolja az interleukin-1, az interleukin-6 és a TNF- α expresszióját, valamint az NF- κ B aktivációját is a gyulladásos sejtekben.³⁹ Az intimában elhelyezkedő monociták és makrofágok az ox-LDL felvételével habossejteké alakulnak, ami gyulladáskeltő mediátorok sokaságát szabadítja fel (4. ábra). Az oxLDL felvételét követően acil-CoA-koleszterin-aciltranszferáz-1 (ACAT-1) katalizálja a koleszterinészter képződését. A liraglutidkezelés csökkentette a habossejtek képződését és azok oxLDL-felvételét, valamint csökkentette az ACAT-1 expresszióját és aktivitását ApoE-deficiens egerekben.⁴⁰

A GLP-1-receptoragonista liraglutidkezelés a makrofágok által termelt gyulladásos markerek, mint az indukálható NOS, az interleukin-6 és a TNF- α expresszióját is csökkenti, valamint a GLP-1-receptorok aktivációja a makrofágok fenotípusváltozását, úgynevezett polarizációját, az ateroszklerózisban jelentős szerepet játszó M1 makrofágok kevésbé reaktív formává, M2 makrofágokká történő átalakulását is elősegíti, így további ateroprotektív hatást fejthet ki.⁴¹ A liraglutidkezelés csökkentette az aortagyökönél jelen lévő ateroszklerotikus plakkok méretét ApoE-deficiens egérmodellel, növelve a makrofágok polarizációját a gyulladásgátló M2 fenotípusú makrofágok felé, csökkentve az aterogén M1 makrofágok arányát

a kísérleti állatok érfalában.⁴² A liraglutid ezenkívül kedvező hatást fejthet ki a vaszkuláris öregedés mérséklésére is az autofágia mechanizmusának, az endoplazmatikus retikulum és a DNS-károsodás kivédésével.⁴³

4. A GLP-1-receptoragonisták egyéb hatásai az érfali diszfunkcióra

A tartós hiperglikémia következtében kialakult endotél-diszfunkció és a mikrocirkuláció károsodása hipoxiás károsodást okoz a szívizomsejtekben, amire abnormális proliferációval, hipertrófiával és apoptózissal, fokozott gyulladásos válasszal és fibrózissal, valamint mitokondriális diszfunkcióval reagálnak. A GLP-1-receptoragonista kezelés segíthet fenntartani az egyensúlyt a szívizomsejtek anyagcsere- és energiaállapotában, aktiválva a PI-3-kináz/Akt és a MAPK útvonalakat, hozzájárul a megnövekedett ATP-képződéshez és glükózfelvételhez a szívizomsejtekben.⁴⁴ A GLP-1-receptoragonista exendin-4 csökkenti a TNF- α által kiváltott apoptózist a kapcsolódó mitokondriális diszfunkció javításával, a cAMP/PKA útvonal és az AMPK aktiválásával,⁴⁵ valamint védi a szívizomsejteket az oxidatív stressztől és apoptózistól az mTOR útvonalon keresztül 2-es típusú cukorbetegségben.⁴⁶ A liraglutid modulálja az intracelluláris kalciumhomeosztázist a reperfüziós sérülés közvetlen megelőzésére a szívizomsejtekben, így protektív hatást fejthet ki a kamrai aritmiák kialakulásával szemben.⁴⁷ A GLP-1-receptor aktiválása el-lensúlyozza a β -adrenoceptor stimuláló hatást és csökkenti a szívkamrai ingerlékenységet és a kamrai aritmiapoten-ciált.⁴⁸ Az intracelluláris kalciumszint szabályozásán és fenntartásán kívül a liraglutidkezelés a szívizomsejtek ATP-függő kalciumcsatornáinak érzékenységét is javítja, így a sejtek apoptózisát és a szívizom-hipertrófiát is mérsékli, valamint csökken a fibroblasztok proliferációja, a ROS-produkció és a szívizom fibrotikus átalakulása.^{49,50}

I ÖSSZEFOGLALÁS

A liraglutid csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását, gyulladáscsökkentő, az oxidatív stresszt mérséklő, az érlemezsedést gátló és plakkstabilizáló hatásokat fejt ki az érfalban. A liraglutid gátolja

az oxidatív stressz folyamatokat a vaszkuláris sejtekben, csökkenti a krónikus hiperglikémiában és akut vércukor-ingadozás esetén jellemző glükotoxicitást. Az endotélium funkciójának javulásával mérséklődik a reaktív oxigén-gyökök termelődése, ezáltal javul a nitrogén-monoxid termelődése és csökken a vazokonstrikció. A liraglutid

gátolja a gyulladásos sejtek érfali adhézíóját és migrációját, az oxidált LDL képződését és a makrofágok habossejtek-ké alakulását, így direkt módon mérsékeli az érlemezese-dés folyamatát. Az endotélium funkciójára kifejtett direkt sejt szintű hatások magyarázatul szolgálhatnak a GLP-1-agonisták kedvező kardiovaszkuláris hatásaira.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACAT-1: acil-CoA-koleszterin-aciltranszferáz-1; **AGE:** előrehaladott glikációs végtermék (advanced glycation end product); **AMPK:** adenosin-monofoszfát aktiválta proteinkináz (adenosine monophosphate-activated protein kinase); **eNOS:** endoteliális NO-szintáz; **ERK:** extracelluláris szignál-szabályozott kináz (extracellular signal-regulated kinase); **ET-1:** endotelin-1; **FADH-2:** 1,5-dihidro-flavin-adenin-dinukleotid; **GAPDH:** gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz; **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **IRS:** inzulinreceptor-szubsztrát; **MAPK:** mitogénaktivált proteinkináz; **mTOR:** rapamycin mechanisztikus célpontja emlőssőkben (mammalian target of rapamycin); **NADH:** nikotinamid-adenin dinukleotid; **NF-κB:** nukleáris faktor-kappa-B; **oxLDL:** oxidált LDL; **PAI-1:** plazminogénaktivátor-inhibitor-1; **PKA:** proteinkináz-A; **PKC:** proteinkináz-C; **ROS:** reaktív oxigén-gyökök; **TNF-α:** tumornekrozisfaktor-alfa

IRODALOMJEGYZÉK

- 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(9548): 1696-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al.: Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
- Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T: Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltás a 2-es típusú diabétesz kezelésében. *Metabolizmus* 2018; 16: 17-21.
- Wei Y, Mojsov S: Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: Brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 1995; 358(3): 219-224. doi: 10.1016/0014-5793(94)01430-9
- Patti AM, Rizvi AA, Giglio RV, et al.: Impact of glucose-lowering medications on cardiovascular and metabolic risk in type 2 diabetes. *J Clin Med* 2020; 9(4): 912. doi: 10.3390/jcm9040912
- Nikolic D, Giglio RV, Rizvi AA, et al.: Liraglutide reduces carotid intima-media thickness by reducing small dense low-density lipoproteins in a real-world setting of patients with type 2 diabetes: A novel anti-atherogenic effect. *Diabetes Ther* 2021; 12(1): 261-274. doi: 10.1007/s13300-020-00962-3
- Shah MS, Brownlee M: Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016; 118(11): 1808-1829. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923
- Yuan T, Yang T, Chen H, et al.: New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol* 2019; 20: 247-260. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.025
- Sies H, Jones DP: Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(7): 363-383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3
- Forstermann U, Xia N, Li H: Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2017; 120(4): 713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
- Meza CA, La Favor JD, Kim DH, et al.: Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci* 2019; 20(15): 3775. doi: 10.3390/ijms20153775
- Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-820. doi: 10.1038/414813a
- Winkler G, Kempler P: Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. *Diabetologia Hungarica* 2021; 29(1): 21-31. doi: 10.24121/dh.2021.2
- Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al.: Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001; 108(9): 1341-1348. doi: 10.1172/JCI11235
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al.: Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11): 2795-2804. doi: 10.2337/diabetes.52.11.2795
- Monnier L, Mas E, Ginot C, et al.: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14): 1681-1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681
- King AB, Philis-Tsimikas A, Kilpatrick ES, et al.: A Fixed Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) Reduces Glycemic Fluctuation and Brings More Patients with Type 2 Diabetes Within Blood Glucose Target Ranges. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(4): 255-264. doi: 10.1089/dia.2016.0405
- Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al.: Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101(13): 1539-1545. doi: 10.1161/01.cir.101.13.1539

20. Gogg S, Smith U, Jansson PA: Increased MAPK activation and impaired insulin signaling in subcutaneous microvascular endothelial cells in type 2 diabetes: The role of endothelin-1. *Diabetes* 2009; 58(10): 2238-2245. doi: 10.2337/db08-0961
21. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T: The role of endothelial insulin signaling in the regulation of glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14(2): 207-216. doi: 10.1007/s11154-013-9242-z
22. Kahles F, Meyer C, Möllmann J, et al.: GLP-1 secretion is increased by inflammatory stimuli in an IL-6-dependent manner, leading to hyperinsulinemia and blood glucose lowering. *Diabetes* 2014; 63(10): 3221-3229. doi: 10.2337/db14-0100
23. Gagnon J, Sauv   M, Zhao W, et al.: Chronic Exposure to TNF α Impairs Secretion of Glucagon-Like Peptide-1. *Endocrinology* 2015; 156(11): 3950-3960. doi: 10.1210/en.2015-1361
24. Yusta B, Baggio LL, Koehler J, et al.: GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes* 2015; 64(7): 2537-2549. doi: 10.2337/db14-1577
25. Koska J, Sands M, Burciu C, et al.: Exenatide protects against glucose and lipid-induced endothelial dysfunction: Evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes* 2015; 64(7): 2624-2635. doi: 10.2337/db14-0976
26. Wei R, Ma S, Wang C, et al.: Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310(11): 947-957. doi: 10.1152/ajpendo.00400.2015
27. Shi L, Ji Y, Jiang X, et al.: Liraglutide attenuates high glucose-induced abnormal cell migration, proliferation, and apoptosis of vascular smooth muscle cells by activating the GLP-1 receptor, and inhibiting ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 18. doi: 10.1186/s12933-015-0177-4
28. Tang ST, Tang HQ, Su H, et al.: Glucagon-like peptide-1 attenuates endothelial barrier injury in diabetes via cAMP/PKA mediated down-regulation of MLC phosphorylation. *Biomed Pharmacother* 2019; 113: 108667. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108667
29. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al.: A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE $^{-/-}$ mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(2): 117-124. doi: 10.1177/1479164111404257
30. Yue W, Li Y, Ou D, et al.: The GLP-1 receptor agonist liraglutide protects against oxidized LDL-induced endothelial inflammation and dysfunction via KLF2. *IUBMB Life* 2019; 71(9): 1347-1354. doi: 10.1002/iub.2046
31. Chang W, Zhu F, Zheng H, et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide prevents ox-LDL-induced adhesion of monocytes to human endothelial cells: An implication in the treatment of atherosclerosis. *Mol Immunol* 2019; 116: 73-79. doi: 10.1016/j.molimm.2019.09.021
32. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, et al.: Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes* 2016; 65(6): 1714-23. doi: 10.2337/db15-1141
33. Zhao L, Li AQ, Zhou TF, et al.: Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 311(4): 572-582. doi: 10.1152/ajpcell.00093.2016
34. Di B, Li HW, Li W, et al.: Liraglutide inhibited AGEs induced coronary smooth muscle cell phenotypic transition through inhibiting the NF- κ B signal pathway. *Peptides* 2019; 112: 125-132. doi: 10.1016/j.peptides.2018.11.008
35. Hölscher C: Evidence for pathophysiological commonalities between metabolic and neurodegenerative diseases. *Int Rev Neurobiol* 2020; 155: 65-89. doi: 10.1016/bs.irm.2020.01.007
36. Yang Y, Zhou Y, Wang Y, et al.: Exendin-4 reverses high glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction via SDF-1 β /CXCR7-AMPK/p38-MAPK/IL-6 axis. *Acta Diabetol* 2020; 57(11): 1315-1326. doi: 10.1007/s00592-020-01551-3
37. Hu XK, Yin XH, Zhang HQ, et al.: Liraglutide attenuates the osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells by modulating AMPK/mTOR signaling. *Mol Med Rep* 2016; 14(4): 3662-3668. doi: 10.3892/mmr.2016.5729
38. Fan SH, Xiong QF, Wang L, et al.: Glucagon-like peptide 1 treatment reverses vascular remodelling by downregulating matrix metalloproteinase 1 expression through inhibition of the ERK1/2/NF- κ B signalling pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2020; 518: 111005. doi: 10.1016/j.mce.2020.111005
39. Yu H, Rimbart A, Palmer AE, et al.: GPR146 Deficiency Protects against Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. *Cell* 2019; 179(6): 1276-1288.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.034
40. Tashiro Y, Sato K, Watanabe T, et al.: A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis. *Peptides* 2014; 54: 19-26. doi: 10.1016/j.peptides.2013.12.015
41. Yang L, Chen L, Li D, et al.: Effect of GLP-1/GLP-1R on the polarization of macrophages in the occurrence and development of atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 5568159. doi: 10.1155/2021/5568159
42. Bruen R, Curley S, Kajani S, et al.: Liraglutide attenuates preestablished atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via regulation of immune cell phenotypes and proinflammatory mediators. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370(3): 447-458. doi: 10.1124/jpet.119.258343
43. Cai X, She M, Xu M, et al.: GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci* 2018; 14(12): 1696-1708. doi: 10.7150/ijbs.27774
44. Chang G, Zhang D, Yu H, et al.: Cardioprotective effects of exenatide against oxidative stress-induced injury. *Int J Mol Med* 2013; 32(5): 1011-1020. doi: 10.3892/ijmm.2013.1475
45. Chang G, Liu J, Qin S, et al.: Cardioprotection by exenatide: A novel mechanism via improving mitochondrial function involving the GLP-1 receptor/cAMP/PKA pathway. *Int J Mol Med* 2018; 41(3): 1693-1703. doi: 10.3892/ijmm.2017.3318
46. Wang D, Jiang L, Feng B, et al.: Protective effects of glucagon-like peptide-1 on cardiac remodeling by inhibiting oxidative stress through mammalian target of rapamycin complex 1/p70 ribosomal protein S6 kinase pathway in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2020; 11(1): 39-51. doi: 10.1111/jdi.13098
47. Hu SY, Zhang Y, Zhu PJ, et al.: Liraglutide directly protects cardiomyocytes against reperfusion injury possibly via modulation of intracellular calcium homeostasis. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14(1): 57-66. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.008
48. Ang R, Mastitskaya S, Hosford PS, et al.: Modulation of cardiac ventricular excitability by GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11(10): e006740. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006740
49. Bai XJ, Hao JT, Zheng RH, et al.: Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide attenuates pressure-overload induced cardiac hypertrophy and apoptosis through activating ATP sensitive potassium channels. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35(1): 87-101. doi: 10.1007/s10557-020-07088-5
50. Chen P, Yang F, Wang W, et al.: Liraglutide attenuates myocardial fibrosis via inhibition of atrial-mediated ROS production in hypertensive mice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021; 26(2): 179-188. doi: 10.1177/1074248420942007
51. Maruhashi T, Higashi Y: Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants* 2021; 10: 1306. doi: 10.3390/antiox10081306