



NICOLAUS COPERNICUS  
UNIVERSITY  
IN TORUŃ



**Quality in Sport. eISSN 2450-3118.**

**Journal Home Page**

**<https://apcz.umk.pl/QS/index>**

**STARCZEWSKI Łukasz, OSIŃSKI Damian, KAWA Zuzanna, KASPRZAK Maria, JĘDRZEJEWSKA Aleksandra, JURECZKO Aleksandra, KLECZAJ Klaudia, JAWOROWSKA Julia, BABIARZ Gabriela, KANARSZCZUK Julia. Clinical Efficacy, Mechanism of Action, and Adverse Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes – a Systematic Review. Quality in Sport. 2026;54:70481. eISSN 2450-3118. <https://doi.org/10.12775/QS.2026.54.70481>**

The journal has been awarded 20 points in the parametric evaluation by the Ministry of Higher Education and Science of Poland. This is according to the Annex to the announcement of the Minister of Higher Education and Science dated 05.01.2024, No. 32553. The journal has a Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and Finance (Field of Social Sciences); Management and Quality Sciences (Field of Social Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Szkolnictwa Wyższego i Nauki z dnia 05.01.2024 Lp. 32553. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych). © The Authors 2026.

This article is published with open access under the License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland. Open Access: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License, which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial Share Alike License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted, non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Received: 01.04.2026. Revised: 11.04.2026. Accepted: 11.04.2026. Published: 13.04.2026.

---

**Skuteczność kliniczna, mechanizm oraz działania niepożądane inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 – przegląd systematyczny**

**Clinical Efficacy, Mechanism of Action, and Adverse Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes – a Systematic Review**

Łukasz Starczewski, ORCID <https://orcid.org/0009-0000-2258-4885>

E-mail [lukasz.starczewski7@gmail.com](mailto:lukasz.starczewski7@gmail.com)

Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Damian Osiński, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-5197-3173>

E-mail [osinski.damian00@gmail.com](mailto:osinski.damian00@gmail.com)

Medical University of Lublin, Aleje Racławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Zuzanna Kawa, ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2579-2888>

E-mail [zuziak772@gmail.com](mailto:zuziak772@gmail.com)

Student Scientific Club at the Department of Medical Informatics and Statistics with e-Health Lab,  
Medical University of Lublin  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Maria Kasprzak, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-4201-2231>  
E-mail [kasprzak.maria.anna@gmail.com](mailto:kasprzak.maria.anna@gmail.com)  
Student Scientific Club at the Department of Medical Informatics and Statistics with e-Health Lab,  
Medical University of Lublin,  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Aleksandra Jędrzejewska, ORCID <https://orcid.org/0009-0002-8118-1810>  
E-mail [ola.jedrzejewska@o2.pl](mailto:ola.jedrzejewska@o2.pl)  
Student Scientific Club at the Department of Medical Informatics and Statistics with e-Health Lab,  
Medical University of Lublin,  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Aleksandra Jureczko, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-5562-2637>  
E-mail [olajureczko01@gmail.com](mailto:olajureczko01@gmail.com)  
Student Scientific Club at the Department of Medical Informatics and Statistics with e-Health Lab,  
Medical University of Lublin,  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Klaudia Kleczaj, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2534-6863>  
E-mail [klaudia.kleczaj@gmail.com](mailto:klaudia.kleczaj@gmail.com)  
Student Scientific Club at the Department of Medical Informatics and Statistics with e-Health Lab,  
Medical University of Lublin,  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Julia Jaworowska, ORCID <https://orcid.org/0009-0006-5770-7578>  
E-mail [j.u.l.a.jaworowska@gmail.com](mailto:j.u.l.a.jaworowska@gmail.com)  
Student Scientific Club at the Department of Medical Informatics and Statistics with e-Health Lab,  
Medical University of Lublin,  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Gabriela Babiarcz, ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2715-6470>  
E-mail [gabrielakarolina.babiarcz@gmail.com](mailto:gabrielakarolina.babiarcz@gmail.com)  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

Julia Kanarszczuk, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-7482-2379>  
E-mail [jkanarszczuk01@gmail.com](mailto:jkanarszczuk01@gmail.com)  
Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin, Poland

### **Corresponding Author**

Łukasz Starczewski, E-mail [lukasz.starczewski7@gmail.com](mailto:lukasz.starczewski7@gmail.com)

### **Abstrakt:**

**Wprowadzenie:** Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest przewlekłą chorobą metaboliczną posiadającą wieloczynnikowe podłoże. Długotrwałe utrzymująca się hiperglikemia we krwi prowadzi do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych pogarszających w istotnym stopniu rokowanie pacjentów. W ostatnich latach doszło do wprowadzenia na rynek nowych leków, których działanie

wykracza poza kontrolę glikemii, takich jak inhibitory SGLT2 oraz agoniści GLP-1. Leki te oprócz działania hipoglikemizującego posiadają również właściwości kardio- i nefroprotektcyjne. [1,2,3,4,5]

**Cel pracy:** Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury na temat cukrzycy typu 2, jej patofizjologii i powikłań oraz przedstawienie mechanizmów działania, oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków z grup inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1.

**Metody i materiały:** Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed używając kluczowych wyrażen.

**Wnioski:** Inhibitory SGLT2 i agoniści GLP-1 skutecznie obniżają poziom glikemii oraz masę ciała pacjentów chorych na T2DM, a ich działanie nie ogranicza się jedynie do efektu hipoglikemizującego. Leki te spowalniają postęp przewlekłej choroby nerek oraz zmniejszają albuminurię i redukują ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Mimo działań niepożądanych, ich korzyści są większe niż potencjalne ryzyko, przez co stanowią ważny element nowoczesnej terapii T2DM.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek

#### **Abstract:**

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease with a multifactorial background. Long-term persistent hyperglycemia leads to the development of cardiovascular and renal complications, significantly worsening patient prognosis. In recent years, new medications have been introduced to the market whose effects extend beyond glycemic control, such as SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. In addition to their glucose-lowering effects, these drugs also show cardio- and nephroprotective properties. [1,2,3,4,5]

**Aim of the study:** The aim of this study is to review the literature on type 2 diabetes, its pathophysiology and complications, and also to present the mechanisms of action, clinical efficacy assessment, and safety of drugs from the SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist groups.

**Methods and materials:** A review of the literature available in the PubMed database was conducted using key search terms.

**Conclusions:** SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists effectively reduce blood glucose levels and body weight in patients with T2DM, and their effects are not limited solely to glucose lowering. These drugs slow the progression of chronic kidney disease, reduce albuminuria, and decrease the risk of cardiovascular diseases. Despite adverse effects, their benefits outweigh the potential risks, making them an important component of modern T2DM therapy.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, heart failure, chronic kidney disease

## 1. Wprowadzenie

### 1.1 Epidemiologia

Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest przewlekłą chorobą metaboliczną, która rozwija się w wyniku współistnienia trzech procesów: insulinooporności, przewlekłego stanu zapalnego oraz postępującej utraty masy i funkcji komórek  $\beta$  trzustki. Długotrwałe utrzymujące się wysokie poziomy glikemii prowadzą do uszkodzenia nerek, serca i naczyń krwionośnych. Ponad 90% przypadków cukrzycy to T2DM, której głównymi cechami jest upośledzenie wydzielania insuliny przez komórki trzustki oraz insulinooporność.[3]

T2DM posiada genetyczne, metaboliczne oraz środowiskowe czynniki ryzyka, mogące ze sobą wzajemnie oddziaływać i warunkować ciężkość przebiegu choroby. Czynniki genetyczne takie jak pochodzenie etniczne lub wywiad rodzinny są niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka, jednakże dane epidemiologiczne wykazują, że rozwinięciu T2DM można zapobiec dzięki modyfikacji głównych czynników ryzyka, którymi są nadmierna masa ciała, niska aktywność fizyczna lub jej brak oraz niezdrowy sposób odżywiania.  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  to najistotniejszy czynnik ryzyka T2DM i prowadzi do zaburzeń metabolicznych skutkujących insulinoopornością. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest niski poziom aktywności fizycznej, której zwiększenie może powodować opóźnienie rozwinięcia T2DM dzięki zmniejszeniu ilości tkanki tłuszczowej, zwiększeniu wychwytu glukozy z osocza i wzrostu wrażliwości na insulinę.[3]

### 1.2 Patomechanizm

Za patomechanizm cukrzycy typu 2 odpowiada wiele czynników. Zaliczamy do nich otyłość trzewną, mediatory zapalne, stres oksydacyjny, dysfunkcję mitochondrialną i dysbiozę jelitową.[1]

Zwiększona podaż kalorii względem zapotrzebowania organizmu powoduje odkładanie tkanki tłuszczowej najpierw podskórną, a następnie w narządach takich jak wątroba i trzustka. Stłuszczenie wątroby jest silnie skorelowane z otyłością i skutkuje obniżeniem wrażliwości wątroby na insulinę i przyczynia się do występowania hiperglikemii na czczo. Z kolei nagromadzenie tłuszczu w trzustce powoduje zwiększenie insulinooporności tkanek i nasila dysfunkcję komórek  $\beta$ . [1,3]

Biała tkanka tłuszczowa jest źródłem mediatorów zapalnych powodujących niskiego stopnia przewlekły stan zapalny, który jest kluczowym elementem patomechanizmu T2DM. Mediatory zapalne produkowane przez tkankę tłuszczową to między innymi:  $TNF-\alpha$ , IL-6, IL-1, chemokiny oraz leptyna. Makrofagi naciekają tkankę tłuszczową i wyspy trzustkowe. W T2DM dochodzi do zmiany fenotypu makrofagów z przeciwzapalnego (M2) na prozapalny (M1), przez co dochodzi do nasilenia zapalenia w tkance tłuszczowej i wyspach trzustkowych.[1]

Komórki  $\beta$  trzustki wydzielają insulinę w zależności od poziomu glukozy. W T2DM dochodzi do zmian w strukturze trzustki polegających na początkowym przeroście i proliferacji komórek  $\beta$ , następnie ich wyczerpania i apoptozy, a ostatecznie utraty masy i funkcji komórek  $\beta$ . Dominującą rolę w nasileniu stanu zapalnego komórek trzustki odgrywają makrofagi, które aktywując inflammasomy i sygnalizację IL-1 prowadzą do utraty komórek  $\beta$ . Bódcami aktywującymi makrofagi wysp są wolne kwasy tłuszczowe, amyloid wyspowy oraz endokannabinoidy.

Stres oksydacyjny występuje, gdy produkcja wolnych rodników jest większa niż zdolność antyoksydacyjna komórki. Komórki  $\beta$  mają słabo rozwinięty system antyoksydacyjny, są więc szczególnie wrażliwe na stres oksydacyjny. Nadmierna produkcja wolnych rodników prowadzi do uszkodzenia DNA i mitochondriów oraz apoptozy komórek  $\beta$ . Postępująca utrata masy i funkcji komórek wysp trzustkowych powoduje zmniejszenie poposiłkowego i zaburzenie podstawowego wydzielania insuliny.[1,2,3]

Mitochondria produkują ATP potrzebne do wychwytu glukozy i produkcji insuliny. Stres oksydacyjny powoduje zaburzenia łańcucha oddechowego, co skutkuje spadkiem produkcji ATP, czego konsekwencją jest zmniejszony wychwyt glukozy w mięśniach i tkance tłuszczowej oraz nasilenie insulinooporności.[3]

Skład mikrobioty jelitowej jest różny u osób szczupłych i otyłych. Dysbioza może indukować przewlekły stan zapalny i insulinooporność, a niektóre metabolity bakteryjne mogą przyspieszać nefropatię cukrzycową i sprzyjać powstaniu NAFLD.[1,2]

### **1.3 Diagnostyka**

Diagnostyki cukrzycy dokonuje się na podstawie stężenia glukozy na czczo, doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT), oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz przygodnego pomiaru glikemii.

Cukrzycę można rozpoznać, gdy spełnione jest jedno z kryteriów:

- stężenie glukozy w osoczu na czczo  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L),
- stężenie glukozy w 2. godzinie OGTT  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L),
- HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol),
- przygodne stężenie glukozy w osoczu  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) wraz z objawami hiperglikemii, którymi są polidypsja i poliuria.

Poziom HbA1c koreluje z powikłaniami mikronaczyniowymi, zwłaszcza retinopatią oraz posiada niższy współczynnik zmienności porównując do stężenia glukozy na czczo.[1]

### **1.4 Znaczenie powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych**

Chorzy na T2DM mają ponad dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju niewydolności serca (HF) niż osoby zdrowe oraz posiadają większe ryzyko jej nawrotu. W badaniu Framingham Heart Study wykazało u mężczyzn chorych na T2DM dwukrotne a u kobiet pięciokrotne zwiększenie ryzyka rozwoju HF, w porównaniu do osób zdrowych w tym samym wieku. Choroby sercowo-naczyniowe, przewlekła niewydolność nerek i cukrzyca typu 2 często współwystępują ze sobą i pogarszają rokowanie ogólne u pacjentów. Badania wykazują obecność T2DM u 44% pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Główną przyczyną rozwoju przewlekłej i schyłkowej niewydolności nerek jest cukrzyca. Obecnie szacuje się, że około 50% pacjentów z T2DM rozwinie w swoim życiu przewlekłą chorobę nerek. Wraz ze zmniejszaniem się szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) wzrasta ilość i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, przez co przewlekła choroba nerek jest uznawana za czynnik ryzyka rozwoju HF. Powyższe dane wskazują na mocną korelację między występowaniem T2DM a niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek i współwystępowanie tych chorób pogarsza rokowanie pozostałych. [4,5]

## **2. Inhibitory SGLT2**

### **2.1 Mechanizm działania**

Funkcją SGLT2 jest resorpcja przefiltrowanej glukozy w kanalikach proksymalnych nerki. Jego działanie jest zależne od gradientu stężeń sodu wytwarzanego przez pompy  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , dzięki którym obniżane jest wewnątrzkomórkowe stężenie sodu. W cukrzycy dochodzi do zwiększenia ilości transporterów SGLT2 w związku ze zwiększeniem ilości glukozy filtrowanej w proksymalnych kłębuszkach nerkowych. Inhibitory SGLT2 hamują resorpcję glukozy poprzez odwracalne i kompetencyjne łączenie się z transporterami, ponieważ posiadają większe powinowactwo do transportera niż glukoza i w tym samym nasilają glukozurię. Inhibitory te są w stanie ograniczyć resorpcję glukozy z przesączu do około 100 gramów na dobę, tym samym przyczyniając się

do obniżenia HbA1c o około 0,5-0,7%. Inhibitory SGLT2 nie zwiększają ryzyka wystąpienia hipoglikemii u pacjentów, ponieważ ich efekt jest samoograniczający. [6,7,9]

## 2.2 Skuteczność kliniczna

Inhibitory SGLT2 są w stanie wpływać na przebieg przewlekłej choroby nerek poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego, zmiany hemodynamiczne i kłębuszkowe. Hamowanie transporterów SGLT2 powoduje wystąpienie natriurezy (zwiększonego wydalania sodu z moczem), co skutkuje obniżeniem ciśnienia śródkłębuszkowego. Zmniejszenie ciśnienia śródkłębuszkowego powoduje przejściowy spadek GFR o około 2-5ml/min/1,73m<sup>2</sup> w początkowej fazie leczenia. Po odstawieniu leku obserwowano powrót GFR do wartości wyjściowych. Natriureza przyczynia się do obniżenia ciśnienia skurczowego krwi o 3-6mm Hg i rozkurczowego o 1-2mm Hg. Glukozuria przyczynia się do utraty kalorii, która prowadzi do utraty około 1-3kg masy ciała u pacjentów. Ilość utraconej masy tkanki tłuszczowej u pacjentów z T2DM koreluje proporcjonalnie z wyjściowym poziomem HbA1c. Glukozuria również powoduje wykorzystywanie lipidów i ciał ketonowych jako substratów energetycznych. Przypuszcza się, że efekt ten powoduje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z T2DM. Inhibitory SGLT2 przyczyniają się do ochrony nerek również poprzez zmniejszenie produkcji reaktywnych form tlenu i zmniejszenie stresu oksydacyjnego. U osób stosujących inhibitory SGLT2 obserwuje się zmniejszenie mediatorów zapalnych w nerkach takich jak IL-6 i NF-κB. [6,7]

Spadek wchłaniania glukozy w kanalikule nerkowym powoduje zmniejszenie wydatku energetycznego, co przyczynia się do ograniczenia hipoksji nerkowej, a dodatkowy wzrost poziomu hemoglobiny u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 poprawia utlenowanie nerek poprawiając efekt nefroprotektoryjny. Dodatkowo inhibitory SGLT2 poprawiają funkcję mitochondriów, przez co dochodzi do zmniejszenia stresu oksydacyjnego, co hamuje włóknienie nerek. [6,7] Należy jednak pamiętać, że działania inhibitorów SGLT2 jest zależne od poziomu przesączania kłębuszkowego, przez co obniżenie GFR powoduje spadek efektywności inhibitorów SGLT2. [9]

Badania kliniczne DAPA-HF i EMPEROR-Reduced wykazały, że stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego i pogorszenia niewydolności serca. [6] Obniżenie ryzyka jest niezależne od współistnienia T2DM i jest obserwowane już po kilku tygodniach od zapoczątkowania leczenia. [9] Jedną z hipotez takiego efektu jest wywoływana przez te leki natriureza, która poprawia warunki napełniania serca i obniża przeciążenie objętościowe. Inną przyczyną takiego efektu może być również zwiększenie produkcji erytropoetyny, która zwiększa dostęp komórkom serca do tlenu i działała protekcyjnie na mięsień sercowy. Badanie EMPA-HEART CardioLink-6 wykazało zmniejszenie sztywności tętnic u pacjentów leczonych kagliflozyną chorych na T2DM. Efekt ten przypisywano zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego, który jest markerem ryzyka naczyniowego w cukrzycy. [6,9]

Inhibitory SGLT2 mogą być wykorzystywane jednocześnie podczas leczenia insuliną przyczyniając się tym samym do zmniejszenia ilości insuliny potrzebnej do utrzymania prawidłowej glikemii u pacjentów z T2DM. [9]

## 2.3 Działania niepożądane

Inhibitory SGLT2 nie są jednak pozbawione efektów ubocznych. Najczęstszym z działań niepożądanych u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 są zakażenia układu moczowego (ZUM). [8,10] W badaniach wykazano trzy razy większe ryzyko wystąpienia ZUM u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zwiększona liczba ZUM była znacząco większa u osób starszych. Innym obserwowanym działaniem niepożądanym jest euglikemiczna cukrzycowa kwasica ketonowa (euDKA), spowodowana wzrostem wydalania glukozy w moczu. W jej wyniku dochodzi do

wtórnego zmniejszenia wydzielania insuliny przez trzustkę. Dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia euDKA jest obserwowana przy stosowaniu inhibitorów SGLT2 hiperglukagonemia, która powoduje zwiększenie ilości ciał ketonowych. [8,11] Inhibitory SGLT2 mogą również powodować wystąpienie hipowolemii, której następstwem może być ostre uszkodzenie nerek (AKI) oraz zwiększone ryzyko upadków. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz środków kontrastowych może zwiększać ryzyko wystąpienia AKI u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2. Dodatkowo część pacjentów, u których rozpoznano zgorzel Fourniera przyjmowała inhibitory SGLT2. [8]

### **3. Agoniści GLP-1**

#### **3.1 Mechanizm działania**

Analogi GLP-1 u pacjentów chorych na T2DM powodują obniżenie glikemii do wartości prawidłowych. Dzieje się tak poprzez opóźnienie pasażu żołądkowego, który powoduje zmniejszenie poposiłkowych wahań glikemii; stymulację wydzielania insuliny zależne od aktualnego poziomu glikemii pacjenta oraz hamowanie sekrecji glukagonu w ilościach nadmiernych. Hamowanie wydzielania glukagonu nie występuje jednak podczas stanu hipoglikemii w organizmie. [12,13] Działanie agonistów GLP-1 może różnić się ze względu na czas działania. Agoniści krótkodziałający skuteczniej opóźniają opróżnianie żołądka, a długodziałający lepiej obniżają poziom glikemii na czczo. [12] Opóźniony pasaż żołądka zwiększa uczucie sytości oraz zmniejsza odczucie głodu. [13] Agoniści GLP-1 przyczyniają się również do zahamowania apoptozy komórek beta trzustki oraz sprzyjają ich proliferacji. [19]

#### **3.2 Skuteczność kliniczna**

Agoniści GLP-1 przyczyniają się do redukcji masy ciała o 4,4-21% w ciągu roku u pacjentów stosujących semaglutyd lub tirzepatyd. Warto zaznaczyć, że efekt zmniejszenia masy ciała jest mniejszy u pacjentów chorujących na T2DM w porównaniu do pacjentów otyłych niechorujących na T2DM. [15]

Analogi GLP-1 wykazują korzystny efekt sercowo-naczyniowy, poprzez zmniejszenie masy ciała, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi oraz obniżenie poziomu cholesterolu LDL i triglicerydów, które są czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. [12,14,16] Dodatkowo agoniści GLP-1 spowalniają powstawanie miażdżycy i stabilizują blaszkę poprzez zmniejszenie produkcji ROS w komórkach śródbłonna oraz poprawę wazodylatacji poprzez zwiększoną produkcję tlenu azotu. [12] Receptory dla GLP-1 możemy znaleźć w komórkach kardiomiocytów oraz śródbłonna, co wskazuje na bezpośredni i pośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy tych leków. Dodatkowo receptory te wykryto również w układzie autonomicznym, co wyjaśnia przejściowe zwiększenie akcji serca u pacjentów leczonych analogami GLP-1. W badaniach klinicznych u pacjentów chorych na T2DM stosujących leki z grupy agonistów GLP-1 obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego krwi o 1-5mm Hg. W badaniach obserwowano również spadek poziomu triglicerydów o 0,2-0,3mmol/l, w porównaniu do grupy uczestników przyjmujących placebo. [16]

Zaobserwowano, że agoniści receptora GLP-1 również wywierają korzystny wpływ na funkcjonowanie nerek poprzez obniżenie wydalania albumin z moczem oraz spowolnienie utraty szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Działanie polegające na spowolnieniu utraty eGFR było lepiej zauważalne u chorych na T2DM z wyjściowo obniżonym eGFR. Badanie AWARD-7 wykazało istotnie mniejszy spadek eGFR u pacjentów chorych na T2DM leczonych analogiem GLP-1 w porównaniu do grupy osób leczonych insuliną. [12,19] W badaniach klinicznych wykazano, że analogi GLP-1 obniżają wskaźnik oporu nerkowego (RRI) u pacjentów chorych na T2DM. Efekt ten był niezależny od wyjściowej masy ciała pacjenta i poziomów glikemii na czczo,

co sugeruje, że leki te wpływają w sposób bezpośredni na hemodynamikę nerek. [17] Działanie nefroprotektoryjne agonistów GLP-1 może być wyjaśnione przez ich mechanizmy przeciwzapalne, zmniejszenie BMI pacjentów oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. [18] W badaniu na szczurach wykryto obniżenie TNF-alfa, fibronektyny oraz kolagenu typu pierwszego, które są czynnikami uczestniczącymi w procesie patogenezy nefropatii cukrzycowej. [19] Analogi GLP-1 wykazują również działanie regulujące gospodarkę wodno-elektrolitową. Zwiększają natriurezę oraz diurezę podobnie jak inhibitory SGLT2, jednakże ich mechanizm działania jest inny. [19]

Leki z grupy analogów GLP-1 i inhibitorów SGLT2 mogą być ze sobą łączone. Obie grupy leków powodują nasilenie natriurezy oraz redukują albuminurię i ich wspólne działanie może znacząco spowolnić postęp cukrzycowej choroby nerek. [19]

### **3.3 Działania niepożądane**

Agoniści GLP-1 podobnie jak inhibitory SGLT2 nie są pozbawione efektów ubocznych. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony układu pokarmowego. W szczególności są to nudności, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty i biegunka. Pacjenci najczęściej zgłaszali te objawy na początku leczenia analogami GLP-1 oraz nasilenie objawów niepożądanych zwiększało się wraz ze wzrostem dawki leku. Objawy te występowały również u pacjentów na czczo, co wskazuje na oddziaływanie analogów na receptory dla GLP-1 zlokalizowane w OUN. [12,15,21] Leki te mogą również zwiększać ryzyko gastroparezy, dlatego zaleca się ich odstawienie tydzień przed zabiegiem chirurgicznym u pacjentów przyjmujących je we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. W metaanalizie z 2022 roku zaobserwowano u pacjentów chorych na T2DM leczonych agonistami GLP-1 wzrost ryzyka chorób dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. [15] Agoniści GLP-1 w połączeniu z insuliną zwiększają ryzyko wystąpienia hipoglikemii, dlatego zalecana jest ostrożność przy ich łącznym stosowaniu. Pacjenci leczeni analogami GLP-1 zgłaszali również zmiany w odczuwaniu smaku, mniejszy poziom przyjemności związany ze spożywaniem tłustych pokarmów i suchość w ustach. Takie działanie może być wytłumaczone obecnością receptorów dla GLP-1 w kubkach smakowych oraz pniu mózgu. [20]

Warto zaznaczyć, że w świetle obecnych badań leki z grupy agonistów GLP-1 nie są powiązane ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka trzustki i tarczycy, jednakże nie zaleca się ich stosowania u pacjentów z grupy ryzyka tych nowotworów oraz obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym. [15]

## **4. Podsumowanie**

Powyższy przegląd opisuje mechanizmy działania oraz wykazuje pozytywny wpływ ze stosowania inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1 u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Wyniki tego przeglądu wskazują, że leki te przyczyniają się do obniżenia i utrzymania prawidłowej glikemii u pacjentów oraz spadku masy ciała. Ponad to mechanizm ich działania wpływa pozytywnie na układ sercowo-naczyniowy oraz nerki działając w stosunku do nich protekcyjnie. Pozwala to na opóźnienie powstawania ciężkich powikłań związanych z długim czasem chorowania na cukrzycę typu 2. Mimo wielu zalet tych leków w przeglądzie uwzględniono również potencjalne działania niepożądane związane z ich stosowaniem, które należy mieć na uwadze przed zleceniem farmakoterapii tymi lekami.

### **Disclosure**

Conceptualization: Łukasz Starczewski

Methodology: Damian Osiński

Software: Zuzanna Kawa  
Check: Maria Kasprzak  
Formal analysis: Aleksandra Jędrzejewska  
Investigation: Aleksandra Jureczko  
Resources: Klaudia Kleczaj  
Data curation: Julia Jaworowska  
Writing -rough preparation: Gabriela Babiarz  
Writing -review and editing: Julia Kanarszczuk  
Visualization: Łukasz Starczewski  
Supervision: Łukasz Starczewski  
Project administration: Łukasz Starczewski

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie dotyczące finansowania:  
Niniejsze badanie nie otrzymało środków zewnętrznych

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej:  
Nie dotyczy

Oświadczenie o świadomej zgodzie:  
Nie dotyczy

Oświadczenie o dostępności danych:  
Nie dotyczy

Oświadczenie o konflikcie interesów:  
Autorzy zaprzeczają konfliktowi interesów

Deklaracja dotycząca wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji:

Autorzy skorzystali z narzędzia ChatGPT wyłącznie w celu przetłumaczenia, poprawy językowej i stylistycznej tekstu. Po jego użyciu dokonano pełnej weryfikacji, redakcji oraz zatwierdzenia treści. Autorzy ponoszą pełną odpowiedzialność za merytoryczną zawartość publikacji.

## **Bibliografia. References:**

1. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, Roh EJ, Elkamhawy A, Al-Karmalawy AA. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother.* 2023 Dec;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37857245.
2. Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract.* 2021;30(2):109-121. doi: 10.1159/000511002. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32818934; PMCID: PMC8114074.
3. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.

4. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019 Jan 4;124(1):121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371. PMID: 30605420; PMCID: PMC6447311.
5. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Jul 31;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x. PMID: 37525273; PMCID: PMC10391899.
6. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021 Feb 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197224; PMCID: PMC8017904.
7. Dharia A, Khan A, Sridhar VS, Cherney DZI. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:369-384. doi: 10.1146/annurev-med-042921-102135. PMID: 36706745.
8. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, Provenzano M, De Nicola L. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jun 11;55(6):268. doi: 10.3390/medicina55060268. PMID: 31212638; PMCID: PMC6630922.
9. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2022 Jan;22(1):39-52. doi: 10.1007/s11892-021-01442-z. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113333; PMCID: PMC8888485.
10. Kittipibul V, Cox ZL, Chesdachai S, Fiuzat M, Lindenfeld J, Mentz RJ. Genitourinary Tract Infections in Patients Taking SGLT2 Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Apr 23;83(16):1568-1578. doi: 10.1016/j.jacc.2024.01.040. PMID: 38631776.
11. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Aug;16(8):1284-1291. doi: 10.2215/CJN.17621120. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33563658; PMCID: PMC8455044.
12. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
13. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(9):1242-1251. doi: 10.1111/dom.12932. Epub 2017 May 5. PMID: 28266779; PMCID: PMC5573908.
14. McGuire DK, Busui RP, Deanfield J, Inzucchi SE, Mann JFE, Marx N, Mulvagh SL, Poulter N, Engelman MDM, Hovingh GK, Ripa MS, Gislum M, Brown-Frandsen K, Buse JB. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jul;25(7):1932-1941. doi: 10.1111/dom.15058. Epub 2023 Apr 11. PMID: 36945734.
15. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Apr;27 Suppl 2(Suppl 2):66-88. doi: 10.1111/dom.16364. Epub 2025 Apr 8. PMID: 40196933; PMCID: PMC12000858.

- 16.** Raza FA, Altaf R, Bashir T, Asghar F, Altaf R, Tousif S, Goyal A, Mohammed A, Mohammad MF, Anan M, Ali S. Effect of GLP-1 receptor agonists on weight and cardiovascular outcomes: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Nov 1;103(44):e40364. doi: 10.1097/MD.00000000000040364. PMID: 39496023; PMCID: PMC11537668.
- 17.** Voza A, Volpe S, Custodero C, Colaianni V, Lavarra V, Triggiani D, Crudele L, Bergamasco A, Antonica G, Tortorella C, Piazzolla G. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Improve Renal Resistive Index in Patients With Type 2 Diabetes: A 26-Week Prospective Observational Real-Life Study. *J Diabetes Res*. 2025 Feb 10;2025:8182211. doi: 10.1155/jdr/8182211. PMID: 39963363; PMCID: PMC11832268.
- 18.** Lin R, Hsu CL, Shih MC, Chien KL, Wu HY. Comparison of the renal outcomes of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2026 Jan;28(1):518-528. doi: 10.1111/dom.70224. Epub 2025 Oct 28. PMID: 41147324; PMCID: PMC12673457.
- 19.** Ninčević V, Omanović Kolarić T, Roguljić H, Kizivat T, Smolić M, Bilić Ćurčić I. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 20;20(23):5831. doi: 10.3390/ijms20235831. PMID: 31757028; PMCID: PMC6928920.
- 20.** Chen H, Liu S, Gao S, Shi H, Yan Y, Xu Y, Fang J, Wang W, Chen H, Liu Z. Pharmacovigilance analysis of neurological adverse events associated with GLP-1 receptor agonists based on the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2025 May 24;15(1):18063. doi: 10.1038/s41598-025-01206-9. PMID: 40413246; PMCID: PMC12103604.
- 21.** Mok J, Adeleke MO, Brown A, Magee CG, Firman C, Makahamadze C, Jassil FC, Marvasti P, Carnemolla A, Devalia K, Fakhri N, Elkalaawy M, Pucci A, Jenkinson A, Adamo M, Omar RZ, Batterham RL, Makaronidis J. Safety and Efficacy of Liraglutide, 3.0 mg, Once Daily vs Placebo in Patients With Poor Weight Loss Following Metabolic Surgery: The BARI-OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023 Oct 1;158(10):1003-1011. doi: 10.1001/jamasurg.2023.2930. PMID: 37494014; PMCID: PMC10372755.