

# GLP-1 agonisti u liječenju pretilosti

---

**Topić, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:775333>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Katarina Topić**

# **GLP-1 agonisti u liječenju pretilosti**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić.

*Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić na pruženoj prilici za izradu ovog diplomskog rada. Hvala Vam na pomoći, strpljenju te uloženom vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji, mami, tati, Martini i Mislavu, na njihovoj bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom cijelog studija. Hvala vam što ste vjerovali u mene i gurali me da idem naprijed!*

*Hvala mojoj baki Veri na svakoj molitvi i svakoj riječi ohrabrenja. Nisi ni svjesna koliko si veliku ulogu imala. Hvala ti!*

*Hvala svim mojim prijateljima, a posebno Teni i Dori, Matei i Ani te Ivoni i Tonki koje su uvijek bile tu, slušale i dijelile sa mnom i one dobre i one loše trenutke. Hvala vam što ste bile uz mene, uljepšale mi i olakšale ovaj period života. Veselim se nekim novim poglavljima u našim životima!*

# Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. INKRETINI.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. SINTEZA I METABOLIZAM GLP-1 .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. AGONISTI GLP-1 RECEPTORA .....</b>	<b>4</b>
1.3.1. FARMAKOKINETIKA .....	6
1.3.2. FARMAKODINAMIKA.....	7
1.3.3. INDIKACIJE.....	8
1.3.4. KONTRAINDIKACIJE .....	8
1.3.5. NUSPOJAVE .....	9
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME .....</b>	<b>11</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>12</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>13</b>
4.1. NOVE INDIKACIJE .....	13
4.2. MEHANIZAM DJELOVANJA .....	14
4.3. KLINIČKE STUDIJE .....	15
4.3.1. LIRAGLUTID.....	15
4.3.2. SEMAGLUTID.....	22
4.4. LIRAGLUTID I SEMAGLUTID .....	33
4.5. OSTALI GLP-1 AGONISTI.....	34
4.5.1. EKSENATID.....	34
4.5.2. DULAGLUTID .....	35
4.5.3. LIKSISENATID .....	35
4.5.4. BEINAGLUTID.....	36
4.6. KLINIČKE STUDIJE U TIJEKU.....	37
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>38</b>
<b>6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....</b>	<b>40</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>42</b>
<b>8. SAŽETAK/SUMMARY .....</b>	<b>48</b>
<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / .....</b>	<b>49</b>

## 1. UVOD

Pretilost je kompleksna kronična bolest koja može rezultirati brojnim komplikacijama, a definirana je ITM-om  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Karakterizirana je prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva, a uzroci mogu biti genetika, vanjski okoliš ili neki drugi. Studije su pokazale da gubitak kilograma može znatno utjecati na smanjenje rizika od komplikacija povezanih sa pretilošću. Terapija pretilosti uključuje vježbanje, dijetu sa kalorijskim deficitom, lijekove te barijatsku kirurgiju. Lijekovi za liječenje pretilosti pokazuju kratkotrajno djelovanje na smanjenje kilograma i mnogi od njih imaju ograničenu kliničku upotrebu zbog upitne sigurnosti i učinkovitosti. (Wang JY i sur., 2023.)

U lijekove za liječenje pretilosti spadaju orlistat, naltrekson-bupropion, lorkaserin te fentermin-topiramet. Predstavljani su i novi lijekovi, agonisti GLP-1 receptora, liraglutid i semaglutid. Njihova primarna indikacija je šećerna bolest 2 (ŠB2). To su lijekovi koji oponašaju djelovanje inkretina, a njihovi receptori su široko rasprostranjeni u ljudskom organizmu, prisutni su u živcima, srcu, plućima, koži i drugim organima. Nekoliko studija na životinjama i kliničkih studija pokazale su učinkovitost agonista GLP-1 receptora u liječenju pretilosti. (Wang JY i sur., 2023.)

### 1.1. INKRETINI

Pojam inkretini prvi put je korišten 1932.g. i označava „INtestine seCRETion INsulin“ (crijevna sekrecija inzulina) (Sfairopoulos i sur., 2018.). Glavni inkretinski peptidi su glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) kojeg luče endokrine L-stanice ileuma i kolona te inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (GIP) kojeg luče K-stanice dvanaesnika i početnog dijela tankog crijeva.

Uloga inkretina je stimulacija sekrecije inzulina kao odgovor na oralni unos glukoze na način da izlučeni GLP-1 ima dvojak djelovanje, djeluje na  $\beta$ -stanice gušterače potičući lučenje inzulina istovremeno djelujući i na  $\alpha$ -stanice gušterače smanjujući lučenje glukagona. Osim na gušteraču, GLP-1 djeluje i na želudac smanjujući motilitet želuca i povećavajući osjećaj sitosti. To sve za posljedicu ima smanjenje unosa hrane što rezultira gubitkom tjelesne mase. (Drucker, 2018.)

Inkretinskom djelovanju može se pripisati 50-70% ukupne sekrecije inzulina nakon peroralne primjene glukoze, a doprinose i kontroli postprandijalne hiperglikemije. (Garber, 2011.)

Mogućnost nastanka hipoglikemije kod inkretinskog učinka je smanjena zato što je djelovanje inkretina na izlučivanje inzulina prisutno samo do postizanja normalnih vrijednosti glukoze u krvi. (Waldrop i sur., 2016.)

Kod ŠB2, inkretinski odgovor uvelike je smanjen, točnije, manje od 20 %. (Sfairopoulos i sur., 2018.) Inzulinska rezistencija i pretilost povezani su sa smanjenim odgovorom GLP-1.

## 1.2. SINTEZA I METABOLIZAM GLP-1

GLP-1 nastaje posttranslacijskom modifikacijom iz proglukagona djelovanjem prohormon konvertaze-1. U cirkulaciji postoji u dva glavna oblika, GLP-1 (7-37) amid te GLP-1 (7-36) amid koji prevladava u cirkulaciji. Većina djelovanja GLP-1 ovisi o aminaciji na njegovom C-kraju pri čemu nastaje amid.

GLP-1 se otpušta nakon jela, to može biti cjeloviti obrok ili samo primjena pojedinih nutrijenata kao što su glukoza i ostali šećeri, masne kiseline, aminokiseline ili prehrambena vlakna. Koncentracija GLP-1 u plazmi povećava se 10-15 minuta nakon obroka, a vrhunac postiže tijekom drugog sata nakon kojega počinje polako padati i doseže početnu vrijednost nakon nekoliko sati. (Nauck i sur., 2011.)

Zbog prisutnosti aminokiseline alanin na poziciji dva polipeptidnog lanca, GLP-1 je supstrat za enzim dipeptidil peptidazu 4 (DPP-4) zbog čega mu je poluvrijeme života relativno kratko te samo mali dio otpuštenog GLP-1 dolazi u sistemsku cirkulaciju. Maloj koncentraciji GLP-1 u sistemskoj cirkulaciji doprinosi i činjenica da se brzo eliminira putem bubrega. (Drucker, 2006.)

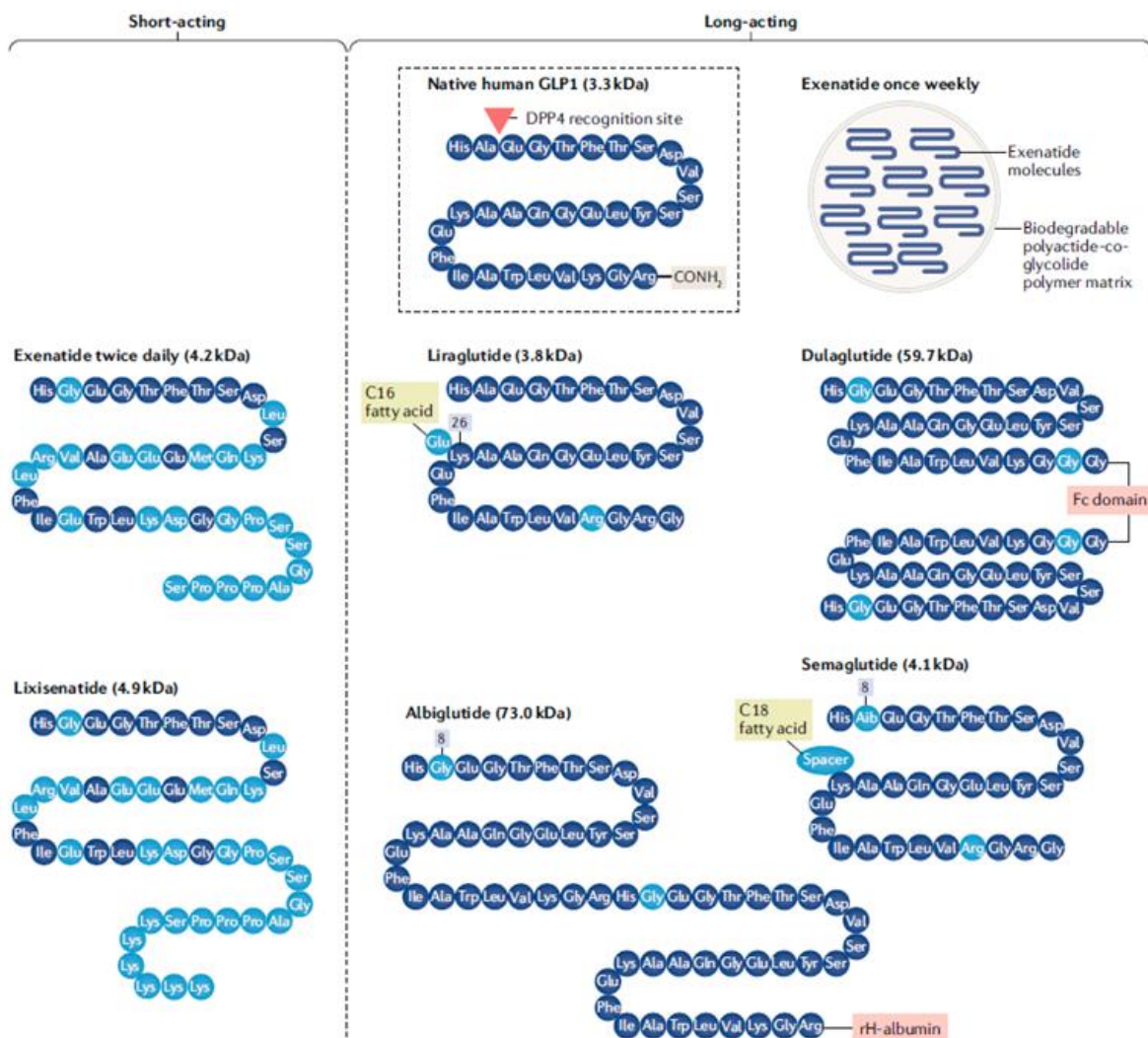
## 1.3. AGONISTI GLP-1 RECEPTORA

Dva su glavna načina kako poboljšati inkretinski učinak kod osoba sa ŠB2 i s obzirom na to razvijene su dvije skupine lijekova. Inhibitori DPP-4 inhibiraju enzim DPP-4 koji inaktivira endogeni GLP-1, neki od tih lijekova su, npr. sitagliptin, vildagliptin, linagliptin. Druga skupina su agonisti GLP-1 receptora.

Agonisti GLP-1 receptor razvijeni su s namjerom da oponašaju strukturu i funkciju endogenog GLP-1, ali sa promjenama u strukturi koje čine te lijekove otpornima na djelovanje enzima

DPP-4. Zbog otpornosti na djelovanje DPP-4, GLP-1 RA imaju dulje vrijeme polueliminacije pa postižu veće koncentracije u plazmi.

Prvi GLP-1 RA je eksenatid koji je rekombinantna verzija eksendin-4, peptida koji je izoliran iz otrova vrste *Heloderma suspectum* 1992. godine, a strukturno je homologan izvornom GLP-1 samo 53%. Zbog zamjene alanina za glicin na poziciji dva polipeptidnog lanca, eksendin-4 otporan je na djelovanje enzima DPP-4 pa ima dulje vrijeme polueliminacije, približno 2-3 sata. (Sfairopoulos i sur., 2018.)



**Slika 1.** Struktura i masa izvornog GLP-1 u usporedbi s odobrenim GLP-1 RA (preuzeto iz Andersen i sur., 2018.)

### 1.3.1. FARMAKOKINETIKA

S obzirom na sposobnost aktiviranja GLP-1 receptora, GLP-1 RA dijele se u dvije skupine. Postoje kratkodjelujući agonisti GLP-1 receptora i dugodjelujući. Kratkodjelujući agonisti GLP-1 receptora djeluju < 24 h i u tu skupinu spadaju eksenatid i liksisenatid. Kratkodjelujući GLP-1 agonisti temelje se na molekuli eksendina-4 i sa nativnim GLP-1 strukturno se podudaraju samo 53% (Sfairopoulos i sur., 2018). S obzirom na kraće vrijeme djelovanja, kratkodjelujući GLP-1 agonisti primjenjuju se neposredno prije obroka, jedan ili dva puta dnevno.

Za razliku od njih, dugodjelujući agonisti GLP-1 receptora imaju djelovanje > 24 h. U dugodjelujuće GLP-1 RA spadaju liraglutid koji se dozira jedanput dnevno, te dugodjelujući eksenatid, albiglutid, dulaglutid te semaglutid koji se doziraju jedanput tjedno neovisno o obrocima. Dugodjelujući GLP-1 RA strukturno su sličniji nativnom GLP-1, liraglutid 97%, albiglutid 97%, dulaglutid 91% te semaglutid 94%.

U Tablici 1. navedeni su GLP-1 RA dostupni na europskom i američkom tržištu sa navedenom godinom odobrenja EMA-e i FDA-a te farmakokinetičkim karakteristikama,

**Tablica 1.** Farmakokinetičke karakteristike GLP-1 RA (podaci preuzeti i prilagođeni sa [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), [www.fda.gov](http://www.fda.gov))

Djelatna tvar	Zaštićeno ime lijeka	Godina odobrenja		Primjena	Doza	Poluvrijeme	Eliminacija
		EMA	FDA				
<b>eksenatid</b>	Byvetta®	2006.	2005.	2 x dnevno	5-10 µg	2,4 h	bubregom
<b>liksisenatid</b>	Lyxumia®	2013.	2016.	1 x dnevno	10-20 µg	3 h	bubregom
<b>liraglutid</b>	Victoza®	2009.	2010.	1 x dnevno	0,6–1,8 mg	13 h	peptidazama bubregom (6%) fecesom (5%)
	Saxenda®	2015.	2014.	1 x dnevno	0,6-3,0 mg		
<b>dulaglutid</b>	Trulicity®	2014.	2014.	1 x tjedno	0,75-1.5 mg	4.7 dana	peptidazama i bubregom
<b>semaglutid</b>	Ozempic®	2018.	2017.	1 x tjedno	0,5-2,0 mg	165 h	peptidazama i bubregom
<b>s.c.</b>	Wegovy®	2022.	2021.	1 x tjedno	0,25-2,4 mg		
<b>semaglutid</b>	Rybelsus®	2020.	2019.	1 x dnevno	7-14 mg	165-185 h	peptidazama
<b>p.o.</b>							
<b>eksenatid</b>	Bydureon®	2011.	2012.	1 x tjedno	2 mg	2,4 h	bubregom



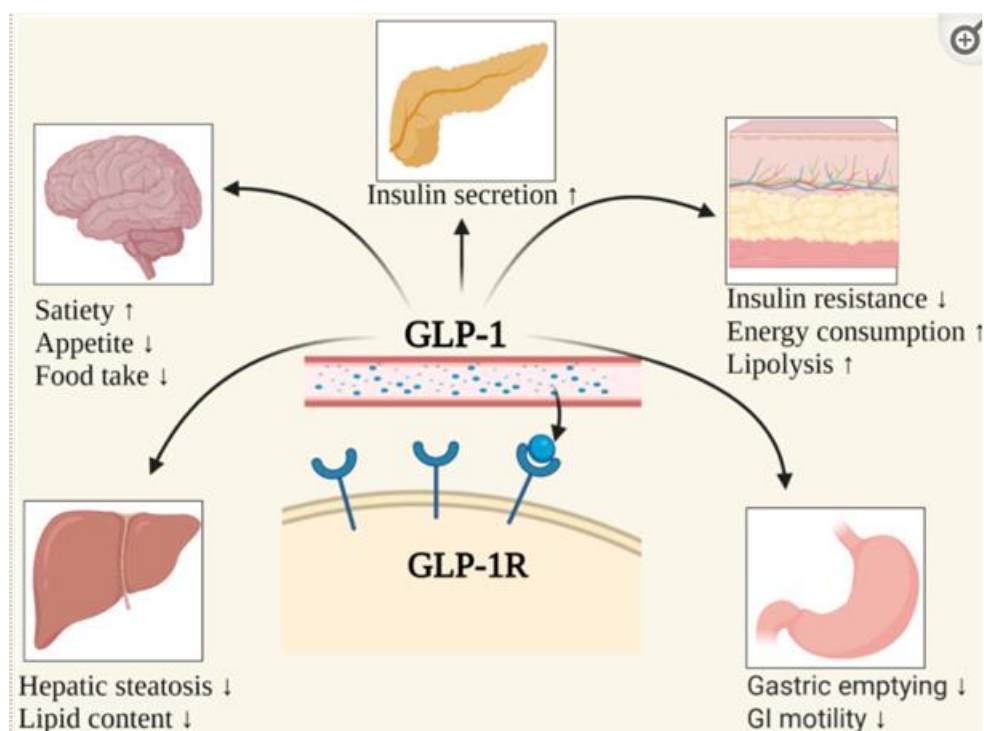
### 1.3.2. FARMAKODINAMIKA

GLP-1 RA vežu se na svoje receptore na  $\beta$ -stanicama gušterače i potiču lučenje inzulina ovisnog o unosu glukoze. Vezanjem na receptor dolazi do aktivacije adenilat ciklaze i povećanja koncentracije unutarstaničnog cAMP-a koji predstavlja signal za aktivaciju signalnih puteva. Istraživanja su pokazala da GLP-1 RA potiču proliferaciju i neogenezu  $\beta$ -stanica gušterače, a sprječavaju apoptozu stanica.

Osim na  $\beta$ -stanice, djeluju i na  $\alpha$ -stanice gušterače i smanjuju lučenje glukagona, ali taj mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen.

Rizik od hipoglikemije je minimaliziran jer GLP-1 ovisna sekrecija inzulina ovisi o unesenoj glukozi. (Sfairopoulos i sur., 2018.)

Osim na gušteraču, GLP-1 RA djeluju na mozak povećavajući osjećaj sitosti i tako smanjujući apetit i potrebu za hranom. Smanjuju i pražnjenje želuca. Na Slici 2. prikazana su mjesta djelovanja GLP-1.



**Slika 2.** Periferni učinci GLP-1 (preuzeto iz Wang i sur., 2023.)

Kratkodjelujući GLP-1 RA primjenjuju se uvijek prije obroka, najčešće prije doručka i/ili prije večere, jedanput ili dva puta dnevno, a dugodjelujući se primjenjuju neovisno o obroku jedanput dnevno ili jedanput tjedno. S obzirom na to, imaju i različiti učinak na razine glukoze u krvi. Kratkodjelujući GLP-1 RA imaju jači učinak na postprandijalnu koncentraciju glukoze. S druge strane, dugodjelujući GLP-1 RA imaju izraženiji učinak na koncentracije glukoze u krvi natašte. Što se tiče tjelesne mase, i dugodjelujući i kratkodjelujući GLP-1 RA utječu na smanjenje tjelesne mase, ali učinak dugodjelujućih GLP-1 RA je izraženiji.

### 1.3.3. INDIKACIJE

U Republici Hrvatskoj, na temelju odobrenja Europske komisije za lijekove (EMA), odobreno je ukupno 9 lijekova. To su Bydureon® i Byetta® (eksenatid), Lyxumia® (liksisenatid), Ozempic®, Rybelsus® i Wegovy® (semaglutid), Trulicity® (dulaglutid) te Victoza® i Saxenda® (liraglutid). ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

Glavna indikacija agonista GLP-1 receptora je liječenje ŠB2, ali ne kao prva linija.

Prema smjernicama, indicirani su za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 s nereguliranom glikemijom nakon primjene dva oralna antidijabetika ili kombinirane terapije oralnim antidijabeticima i inzulinom, koji ne uspijevaju postići HbA1c < 7%, te koji uz to imaju:

- a) indeks tjelesne mase  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (odnosi se na sve lijekove obuhvaćene smjernicom)
- ili
- b) indeks tjelesne mase  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  i dokazanu kardiovaskularnu bolest (odnosi se na primjenu liraglutida, dulaglutida i semaglutida)

Po preporuci specijalista internista ili endokrinologa. Nakon šestomjesečnog liječenja potrebno je procijeniti učinak liječenja, a nastavak liječenja moguć je isključivo ukoliko postoji pozitivan odgovor na liječenje (smanjenje HbA1c za najmanje 0,5%) i/ili gubitak na tjelesnoj težini od 3%. ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr), [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

### 1.3.4. KONTRAINDIKACIJE

Prekliničke studije pokazale su povezanost GLP-1 RA s povećanim rizikom tumora C-stanica štitnjače u glodavaca, ali u kliničkim ispitivanjima na ljudima, ta povezanost nije potvrđena.

Unatoč tome, u američkim informacijama o lijeku (USPI) odobrenim od strane FDA za lijekove Ozempic®, Trulicity® i Victoza® postoje uokvirena upozorenja o riziku za razvoj tumora C-stanica štitnjače. U upozorenju se navodi da su semaglutid, dulaglutid i liraglutid povezani sa razvojem tumora C-stanica štitnjače kod štakora i miševa, ali i da ista povezanost nije utvrđena u ljudi. Također, navodi se da su lijekovi kontraindicirani kod pacijenata koji u obiteljskoj anamnezi imaju ili su osobno preboljeli medularni karcinom štitnjače (MTC) ili imaju sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2). ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

Eksenatid i liksisenatid ne preporučuju se kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega kao ni kod pacijenata u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su na dijalizi. ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

Budući da GLP-1 RA odgađaju pražnjenje želuca, u obzir treba uzeti i istodobnu primjenu drugih lijekova jer postoji mogućnost smanjenja brzine apsorpcije peroralno primijenjenih lijekova. U većini slučajeva promjene u  $t_{max}$  i  $C_{max}$  istovremeno primijenjenih lijekova nisu pokazale klinički značajne promjene pa iz tog razloga nije potrebna promjena doze. Unatoč tome, preporuka je da se vrijeme primjene ipak odvoji minimalno 1 h. Neki od ispitivanih lijekovi su oralni kontraceptivi, atorvastatin, digoksin, ramipril te varfarin. ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

### 1.3.5. NUSPOJAVE

Najčešće nuspojave GLP-1 agonista povezane su s GIT-om, a uključuju mučninu, povraćanje i dijareju. Kliničke studije pokazale su da je mučnina bila manje prisutna kod osoba koje su primale dugodjelujući eksenatid jedanput tjedno, nego kod osoba koje su primale eksenatid dva puta dnevno. (Blevins i sur., 2011.)

Također, uspoređivan je i liksisenatid jedanput tjedno sa eksenatidom dva puta dnevno, a rezultati kliničke studije pokazali su da liksisenatid ima bolji profil gastrointestinalnih nuspojava, tj. iako prisutna, mučnina je bila manja kod primjene liksisenatida. (Rosenstock i sur., 2013.) U većini slučajeva mučnina je prisutna samo u prvim tjednima liječenja i s vremenom se smanjuje.

Povezanost karcinoma gušterače i pankreatitisa s korištenjem GLP-1 RA iznesena je u dvije studije, Singh S. i sur. (2013.) te Knapen LM (2016.). Zaključili su da dugotrajno korištenje eksenatida u terapiji ŠB2 može dovesti do povećanja mogućnosti hospitalizacije uslijed akutnog pankreatitisa (Singh S. i sur., 2013.), odnosno da korištenje GLP-1 RA 1,7 puta povećava rizik od pojave karcinoma gušterače (Knapen LM, 2016.). Unatoč navedenim studijama, direktna

povezanost između GLP-1 RA, točnije eksenatida, i učestalosti pojave akutnog pankreatitisa nije potvrđena zbog nedostatka statističkih podataka te nedovoljnog vremena praćenja. (Zhao i sur., 2021.)

Liraglutid i dulaglutid povezani su sa povećanim rizikom bolesti žučnog mjehura ili žuči kao i supkutani oblik semaglutida i eksenatid, ali kod njih rizik nije statistički značajan. Za razliku od njih, oralni oblik semaglutida, liksisenatid i albiglutid ne povećavaju rizik bolesti žučnog mjehura ili žuči. (He i sur., 2022.)

Pojava komplikacija dijabetičke retinopatije (DRCs) kao što su krvarenje u staklastom tijelu, pojava sljepoće povezane sa ŠB2 i/ili potreba za liječenjem retinalnim fotokoagulacijskim ili intravitrealnim lijekovima, povezuju se sa semaglutidom. Ta nuspojava opisana je u kliničkoj studiji SUSTAIN-6 (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes). Kasnije je utvrđeno da je pojava DRCs u SUSTAIN-6 studiji povezana sa brzim poboljšanjem kontrole glukoze kod pacijenata s već postojećom dijabetičkom retinopatijom (DR), unatoč tome, smjernice Američke udruge za dijabetes (ADA) pacijentima sa ŠB2 preporučuju redoviti pregled vida svake dvije godine, a ukoliko postoje naznake DR, minimalno jednom godišnje. ([www.diabetes.org](http://www.diabetes.org))

Moguće su i reakcije na mjestu uboda, pojava nodula, oteknuće, svrbež. Te nuspojave su više primijećene pri upotrebi dugodjelujućeg eksenitida jedanput tjedno u usporedbi s uporabom dulaglutida ili semaglutida. (Trujillo, 2020.)

Tapsoglutid je dugodjelujući GLP-1 RA koji je, u usporedbi sa kratkodjelujućim eksenatidom, imao neprihvatljiv profil nuspojava koje su uključivale mučninu i povraćanje, reakciju na mjestu uboda te sistemska alergijsku reakciju. (Rosenstock i sur., 2013.) Zbog lošeg profila nuspojava, tapsoglutid nije registriran.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Pretilost je ozbiljna javnozdravstvena prijetnja i u zadnjih nekoliko desetljeća u velikom je porastu. Povezana je s povećanim rizikom od pojave različitih komorbiditeta metaboličke, kardiovaskularne ili neke druge prirode. Također, ima i veliki utjecaj na psihosocijalno stanje pojedinca.

Liječenje pretilosti podrazumijeva, prije svega, promjenu životnih navika kao što je povećanje tjelesne aktivnosti te smanjenje kalorijskog unosa. Osim toga, trebalo bi uključivati i bihevioralnu terapiju, redovita savjetovanja sa specijalistima kako bi se povećala adherentnost. Postoji nekoliko registriranih lijekova za liječenje pretilosti (AOM), ali njihova sigurnost je upitna jer su tijekom godina korištenja među širom populacijom, zabilježene ozbiljne nuspojave s naglaskom na kardiovaskularni sustav. GLP-1 RA poznati su kao terapija ŠB2, ali predstavljaju i nova rješenja u terapiji pretilosti, a osim djelovanja na ŠB2 i pretilost, imaju i brojne druge pleiotropne učinke.

Cilj ovog rada je predstaviti djelovanje GLP-1 RA na smanjenje tjelesne mase, a obuhvaća brojne kliničke studije temeljem kojih su GLP-1 RA registrirani kao dodaci dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti u cilju smanjenja i kontrole tjelesne mase.

### 3. MATERIJALI I METODE

Tijekom izrade ovog preglednog diplomskog rada korištena je stručna literatura iz područja farmakologije, fiziologije, patofiziologije i kliničke farmacije. Pretraživani i proučavani su brojni znanstveni radovi, članci i kliničke studije kao što su PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials te Hrčak. Ključne riječi za pretraživanje baza bile su: *incretin hormones, GLP-1 agonists, pharmacotherapy of obesity, weight loss, liraglutide, semaglutide, type 2 diabetes*. Također, korišteni su i podatci sa mrežnih stranica Europske agencije za lijekove (EMA), Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).

Za izradu ovog rada korišten je program Microsoft Office Word.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. NOVE INDIKACIJE

EMA je 2015. godine odobrila lijek Saxenda® (liraglutid), a 2022. godine lijek Wegovy® (semaglutid) kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase (ITM) od:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (pretilost), ili
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  do  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglukemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Odbor za lijekove za humanu uporabu CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) pri Agenciji, 25. ožujka 2021., preporučio je odobravanje proširenja indikacije za lijek Saxenda®. Proširena indikacija obuhvaća adolescente ( $\geq 12$  godina). Tako je Saxenda® indicirana i kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti kod adolescenata u dobi od 12 ili više godina s:

- pretilošću (ITM odgovara vrijednosti  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima, Tablica 2.) i
- tjelesnom težinom iznad 60 kg.

Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4% ITM-a ili z-vrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3.0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Liječenje lijekom Wegovy® potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti kod adolescenata koji nisu izgubili barem 5% ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom 2.4 mg ili maksimalnom podnošljivom dozom. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Također, 20. ožujka 2023., CHMP preporučio je odobravanje proširenja indikacije na adolescente ( $\geq 12$  godina) za lijek Wegovy®, ali još uvijek se čeka odluka Europske komisije o izmjeni odobrenja za stavljanje lijeka u promet. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

**Tablica 2.** Granične vrijednosti ITM-a za pretilost prema međunarodnoj radnoj skupini za pretilost IOTF (International obesity task force) prema spolu u dobi 12 – 18 godina ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

Dob (godine)	ITM odgovara vrijednosti 30 kg/m <sup>2</sup> u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima	
	Muškarci	Žene
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

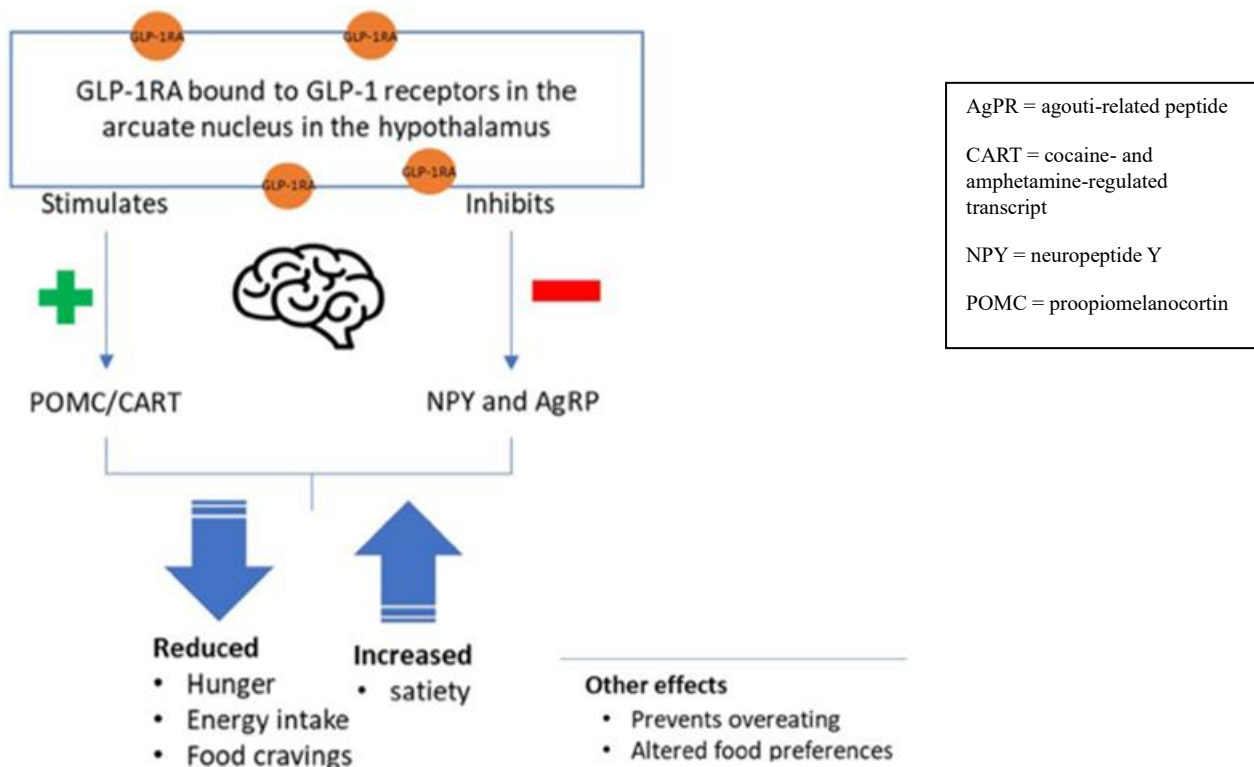
## 4.2. MEHANIZAM DJELOVANJA

Smatra se da je za djelovanje GLP-1 RA na smanjenje tjelesne mase odgovorna prisutnost GLP-1 R u središnjem živčanom sustavu (CNS-u). GLP-1 R su smješteni u hipotalamusu koji je uključen u regulaciju apetita i potrebe za unošenjem hrane.

Studije su pokazale da liraglutid može pristupiti specifičnim mjestima u mozgu koja su povezana s regulacijom apetita. GLP-1 direktno stimulira POMC/CART neurone, a indirektno inhibira NPY i AgRP i na taj način povećava osjećaj sitosti, a smanjuje osjećaj gladi. Ti učinci djelovanja GLP-1 RA dovode do smanjenog unosa hrane što za posljedicu ima smanjenje tjelesne mase. (Slika 3.)

Studije povezane sa istraživanjem mehanizma djelovanja GLP-1 RA u svrhu smanjenja tjelesne mase pokazuju da je učinak GLP-1 RA povezan sa smanjenjem apetita i osjećaja gladi, smanjenom željom za hranom te poboljšanom prehranom. (Ard i sur., 2021.)





**Slika 3.** Pregled djelovanja GLP-1 RA u CNS-u (preuzeto iz Ard i sur., 2021.)

Na kontrolu pretilosti, GLP-1 RA mogu utjecati i aktivacijom signalnog puta Wnt za poticanje diferencijacije adipocita. Osim toga, mogu povećati i potrošnju energije putem osi hipotalamus – adipociti tako da potiču pretvorbu visceralnog bijelog tkiva (WAT) u smeđe adipozno tkivo (BAT) i tako potiču termogenezu.

GLP-1 RA djeluju i na GIT gdje produljuju vrijeme pražnjenja želuca, ali ta inhibicija pražnjenja želuca veću ulogu igra u smanjenju postprandijalne hiperglikemije nego u smanjenju tjelesne mase. (Zhao i sur., 2021.)

### 4.3. KLINIČKE STUDIJE

#### 4.3.1. LIRAGLUTID

Liraglutid je dugodjelujući GLP-1 RA koji se primjenjuje jedanput dnevno. Dostupan je kao lijek Victoza® u dozi od 1,8 mg u terapiji nedovoljno kontrolirane ŠB2, te kao Saxenda® u dozi od 3,0 mg kao dodatak terapiji za smanjenje i regulaciju tjelesne mase. ([www.ema.eu](http://www.ema.eu))

Djelotvornost i sigurnost liraglutida za kontrolu tjelesne mase, uz povećanu fizičku aktivnost i dijetu sa smanjenim kalorijskim unosom, ispitane su u grupi studija SCALE (The Safety and Clinical Adiposity Liraglutide evidence) koje obuhvaćaju četiri randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana ispitivanja.

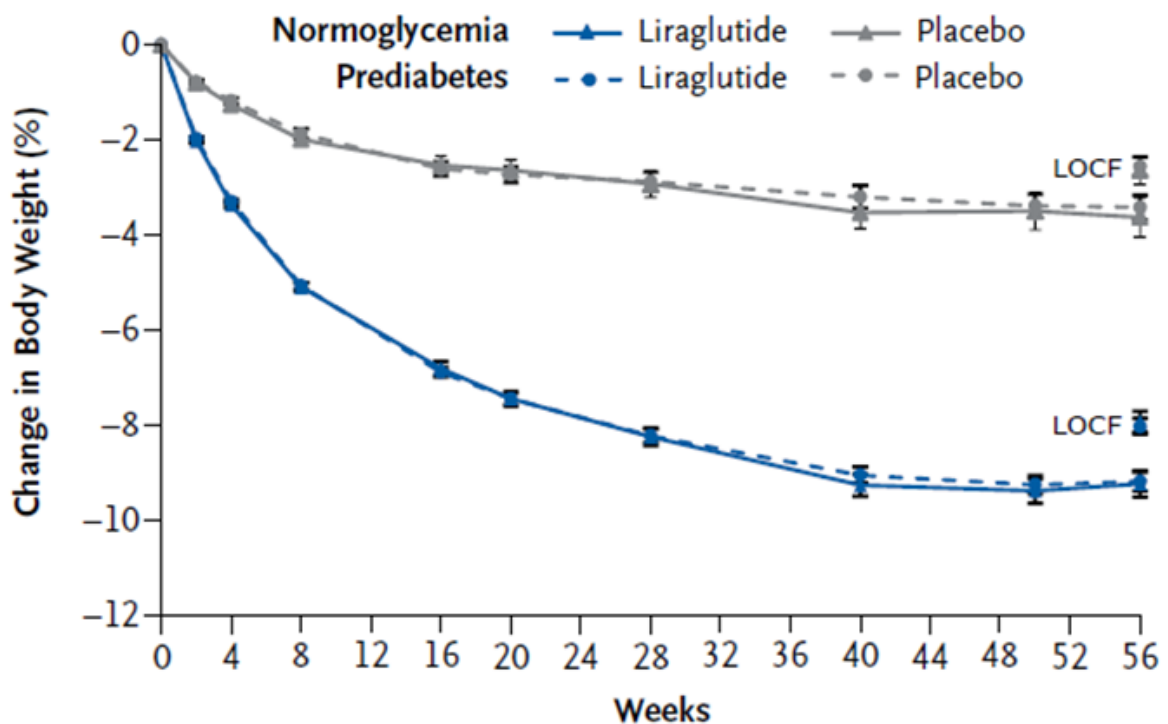
### **SCALE Obesity and Pre-Diabetes**

Prvo ispitivanje za pretilost i predijabetes pod nazivom SCALE Obesity and Pre-Diabetes u trajanju od 56 tjedana provedeno je na 3731 ispitanika bez ŠB2, ali s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili ITM  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s liječenom ili neliječenom dislipidemijom ili hipertenzijom. Ispitivano je djelovanje 3,0 mg liraglutida na promjenu težine pojedinca. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine u omjeru 2:1 gdje je njih 1244 primalo placebo, a njih 2487 primalo je 3,0 mg liraglutida jedanput dnevno počevši s dozom od 0,6 mg liraglutida, povećavajući je tjedno za 0,6 mg do konačne doze od 3,0 mg liraglutida. U obje grupe provedeno je i savjetovanje o promjenama u načinu života. Savjeti su uključivali povećanje tjelesne aktivnosti na minimalno 150 minuta tjedno (2,5 h) te smanjenje kalorijskog unosa za minimalno 500 kcal manje od individualnih dnevnih potreba. Unaprijed određene koprimaryne završne točke kliničke studije bile su promjena u težini i proporcijama ispitanika koji su izgubili minimalno 5% početne tjelesne težine te onih koji su izgubili više od 10%. Prosječna dob ispitanika bila je  $45,1 \pm 12$  godina prosječne kilaže  $106,2 \pm 21,4$  kg sa ITM-om  $38,6 \pm 6,4$ . Većina ispitanika, točnije njih 78,5% bile su žene, a oko 60% ispitanika imalo je predijabetes. Ispitanici su stratificirani s obzirom na status predijabetesa i s obzirom na ITM ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Status predijabetesa utvrđen je pri pregledu sukladno smjernicama ADA-e (American Diabetes Association) iz siječnja 2010. godine (American Diabetes Association; Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 2010.).

Istraživanje je završilo ukupno 2590 (69%) ispitanika, njih 1789 (71,9%) u grupi koja je primala liraglutid te 801 (64,4%) u placebo grupi. Većina ispitanika koji su odustali, odustali su zbog nuspojava, a mali broj ispitanika odustao je zbog neučinkovitosti terapije. Na kraju istraživanja, nakon 56 tjedana, kod ispitanika koji su primali liraglutid zabilježen je gubitak tjelesne težine od  $8,4 \pm 7,3$  kg ( $8,0 \pm 6,7\%$ ) za razliku od placebo grupe gdje su ispitanici izgubili  $2,8 \pm 6,5$  kg ( $2,6 \pm 5,7\%$ ). U liraglutid grupi većina ispitanika, njih 63,2%, izgubila je minimalno 5% tjelesne mase, njih 33,1% izgubilo je  $\geq 10\%$ , a njih 14,4%  $\geq 15\%$  tjelesne težine. Ispitanici u liraglutid grupi bili su učinkovitiji i u smanjenju opsega struka ( $-8,2 \pm 7,3$  cm u odnosu na  $-3,9 \pm 6,6$  cm u placebo grupi) i ITM-a, ali kod ispitanika s ITM-om  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> liraglutid se pokazao ipak

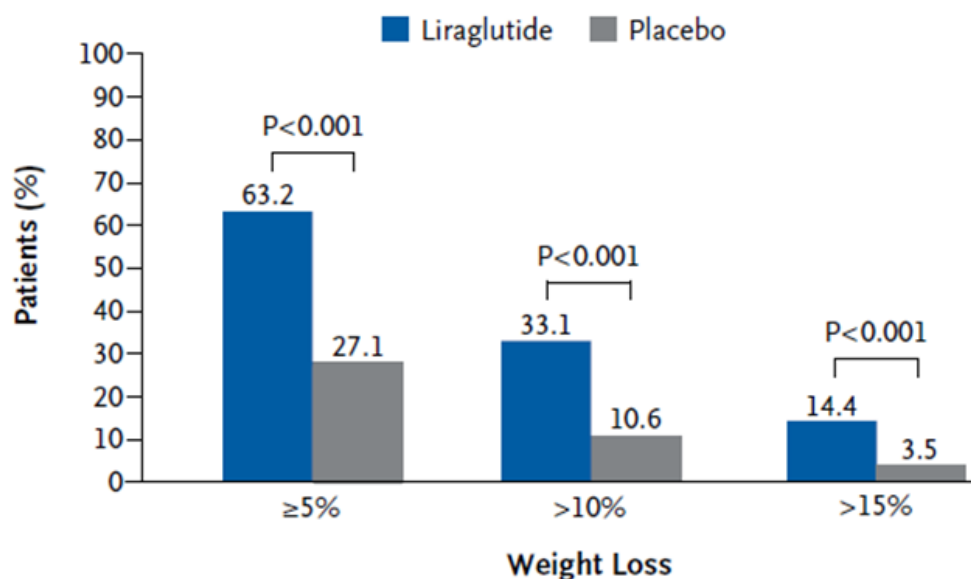
manje učinkovitijim nego kod nižeg ITM-a. Liraglutid se pokazao učinkovitijim i u smanjenju HbA1c, glukozi u krvi natašte, također je i učestalost predijabetesa bila značajno manja nego u placebo grupi. U placebo grupi razvilo se i više slučajeva ŠB2, nego u liraglutid grupi. (Pi-Sunyer i sur., 2015.)

Slika 4. pokazuje srednju vrijednost tjelesne težine bolesnika koji su bili prisutni na svakom zakazanom pregledu tijekom ispitivanja. U obzir je uzeta i prisutnost ili odsutnost predijabetesa na pregledima. Standardna pogreška označena je simbolom I, a odvojeni simboli iznad krivulje predstavljaju promjenu tjelesne mase nakon 56 tjedana koristeći metodu imputacije posljednjeg provedenog promatranja (LOCF).



**Slika 4.** Promjena tjelesne mase (%) koristeći liraglutid i placebo tijekom 56 tjedana (preuzeto iz Pi-Sunyer i sur., 2015.)

Na Slici 5. prikazani su udjeli ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10% te više od 15%.



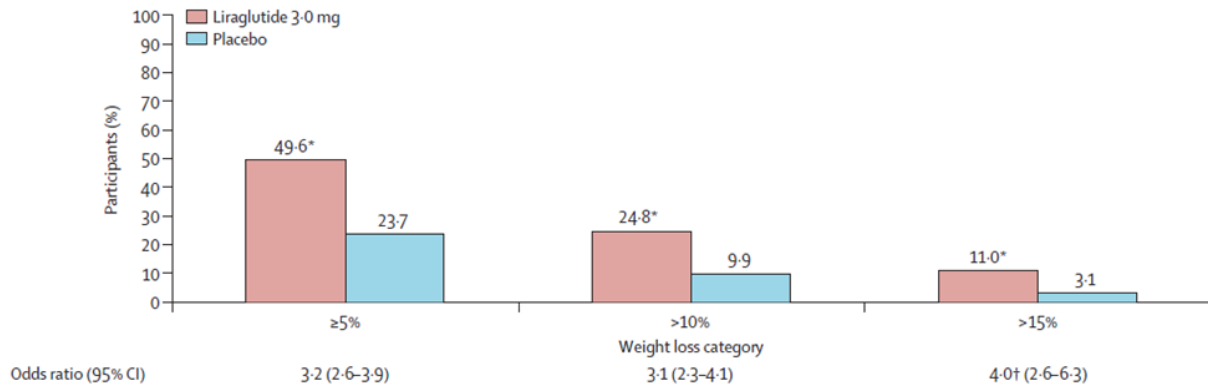
**Slika 5.** Udio ispitanika koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $> 10\%$  ili  $> 15\%$  tjelesne mase koristeći liraglutid ili placebo (preuzeto iz Pi-Sunyer i sur., 2015.)

Najčešće prijavljene nuspojave vezane su uz GIT, a uključuju mučninu i povraćanje. Većinom su bile prisutne tijekom prvih 4 do 8 tjedana. Zabilježena su i tri smrtna slučaja, jedan od njih u liraglutid grupi zbog kardiomegalije (uvećanog srca) i hipertenzivne bolesti srca, a druga dva u placebo grupi. Jedan zbog plućne fibroze, a jedan zbog zastoja srca. Kod 61 ispitanika u liraglutid grupi primijećene su i nuspojave povezane sa žučnim mjehurom, uključujući pojavu žučnih kamenaca (kolelitijaza) i upale žučnog mjehura (kolecistitis). Potvrđeno je i 11 slučajeva pankreatitisa, 1 u placebo grupi i 10 u liraglutid grupi, od kojih je njih 9 okarakterizirano kao blagi slučajevi. (Pi-Sunyer i sur., 2015.)

U sklopu prvog istraživanja je i SCALE Obesity and Prediabetes Extension trial, tj. istraživanje koje je produljeno na 160 tjedana, a uključuje ukupno 2254 ispitanika s predijabetesom s ciljem procijene razvoja ŠB2 kod pojedinaca. Predijabetes je dijagnosticiran sukladno ADA smjernicama iz 2010. godine, ako je prisutan bar jedan od tri čimbenika. Čimbenici su: 5,7% - 6,4% HbA1C, koncentracija glukoze u krvi natašte između 5,6 mmol/L i 6,9 mmol/L ili ako je koncentracija glukoze u krvi nakon 2 sata u oralnom testu tolerancije na glukozu (OGGT) između 7,8 mmol/L i 11 mmol/L.

Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe, 1505 ih je primalo 3,0 mg liraglutida, a 749 placebo. Ispitivanje je završilo 50% ispitanika (1128). Do 160-og tjedna, 2% ispitanika u liraglutid grupi, a 6% ispitanika u placebo grupi razvilo je ŠB2 tijekom ispitivanja. Na kraju 160-og tjedna ispitanici u liraglutid grupi izgubili su 6,1% tjelesne mase za razliku od placebo grupe gdje su

ispitanici izgubili 1,9%. Na Slici 6. prikazani su udjeli ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10% te više od 15%. (Le Roux i sur., 2017.)



**Slika 6.** Udio ispitanika koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $> 10\%$  ili  $> 15\%$  tjelesne mase koristeći liraglutid ili placebo (preuzeto iz Le Roux i sur., 2017.)

### SCALE Maintenance

Cilj SCALE ispitivanja održavanja (The SCALE Maintenance trial) bilo je procijeniti održavanje i gubitak tjelesne mase tijekom 56 tjedana kod pretilih ispitanika koji su prethodno izgubili  $\geq 5\%$  tjelesne mase uslijed dijete sa smanjenim unosom kalorija. Ispitanici su podijeljeni u omjeru 1:1 na grupu koja je primala 3,0 mg liraglutida i grupu koja je primala placebo. Na kraju ispitivanja zabilježen je dodatni gubitak tjelesne mase u obje grupe, u liraglutid grupi ispitanici su izgubili dodatnih 6,2%, a ispitanici u placebo grupi 0,2%. Također, ispitanici u liraglutid grupi bili su uspješniji i u održavanju prethodno izgubljene tjelesne mase tijekom dijete sa smanjenim unosom kalorija. Znatno više ispitanika u liraglutid grupi izgubilo je dodatno  $\geq 5\%$  tjelesne mase uz prethodno izgubljenih  $\geq 5\%$  tijekom niskokalorijske dijete. U Tablici 3. prikazane su promjene tjelesne mase na kraju 56. tjedna u odnosu na početak ispitivanja nakon niskokalorijske dijete.

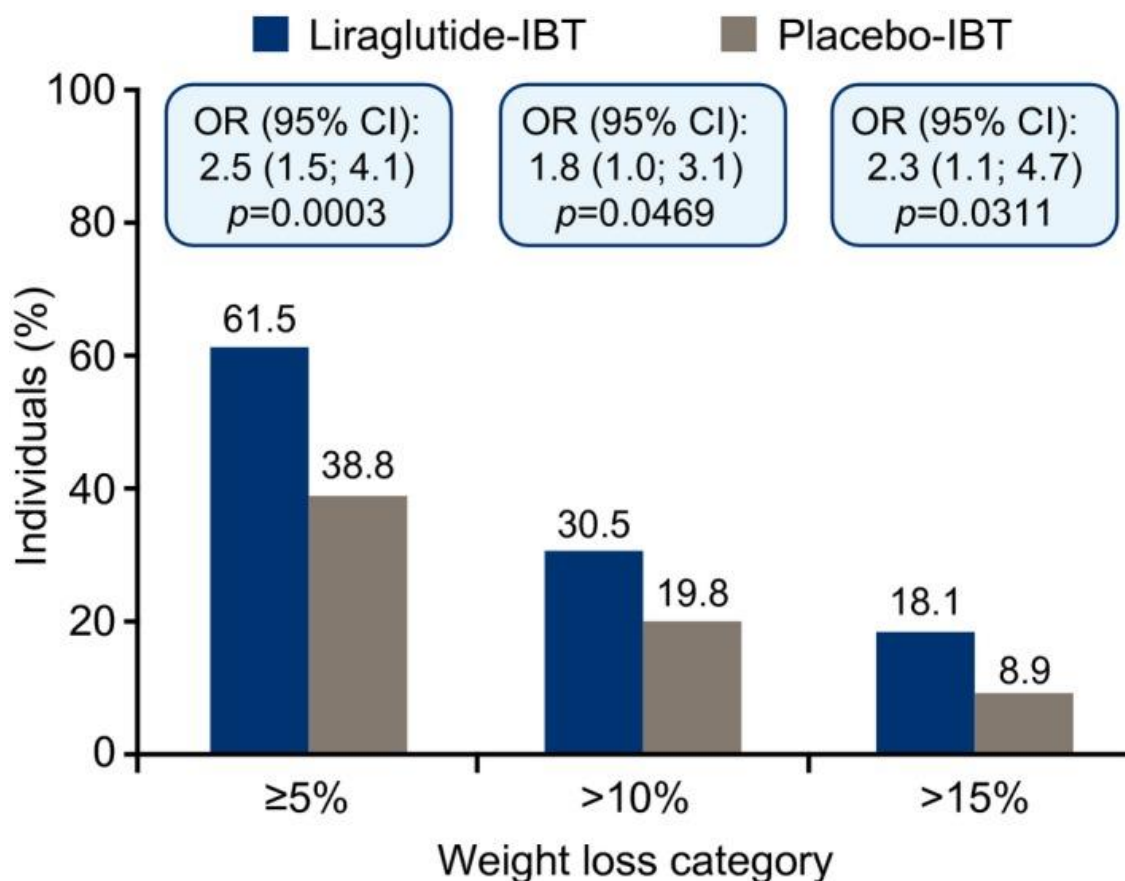
**Tablica 3.** Promjene u tjelesnoj masi od randomizacije do kraja 56. tjedna (preuzeto iz TA Wadden i sur., 2013.)

	Change from randomization to week 56		ETD or OR for liraglutide versus placebo (95% CI), P-value
	Liraglutide 3.0 mg (n = 207)	Placebo (n = 206)	
<i>Co-primary end points</i>			
Body weight (% change)	-6.2 (7.3)	-0.2 (7.0)	ETD = -6.1 (-7.5 to -4.6), P<0.0001
Proportion maintaining >5% run-in weight loss	81.4%	48.9%	OR = 4.8 (3.0 to 7.7), P<0.0001
Proportion with >5% weight loss	50.5%	21.8%	OR = 3.9 (2.4 to 6.1), P<0.0001
<i>Secondary end points</i>			
Body weight (kg)	-6.0 (7.3)	-0.1 (6.9)	ETD = -5.9 (-7.3 to -4.4), P<0.0001
Proportion with >10% weight loss	26.1%	6.3%	OR = 5.3 (2.8 to 10.1), P<0.0001
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	-2.1 (2.6)	-0.0 (2.3)	ETD = -2.1 (-2.5 to -1.6), P<0.0001
Waist circumference (cm)	-4.7 (7.4)	-1.2 (6.4)	ETD = -3.5 (-4.8 to -2.2), P<0.0001
<i>Change from randomization to week 68 (follow-up) for participants entering follow-up</i>			
	(n = 159)	(n = 144)	ETD for liraglutide versus placebo (95% CI), P-value
Body weight (% change)	-4.1 (8.2)	0.3 (7.7)	-4.2 (-6.0 to -2.4), P<0.0001

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence intervals; ETD, estimated treatment difference; OR, odds ratio. Changes from randomization to week 56 or 68 are observed means (s.d.). ETDs are from an analysis of covariance and OR are from a logistic regression analysis, all using the full analysis set and with the last observation carried forward, except for percentage weight-loss data at week 68, which was without last observation carried forward. Body weight was measured in the fasting state.

### SCALE Intensive Behavioral Therapy

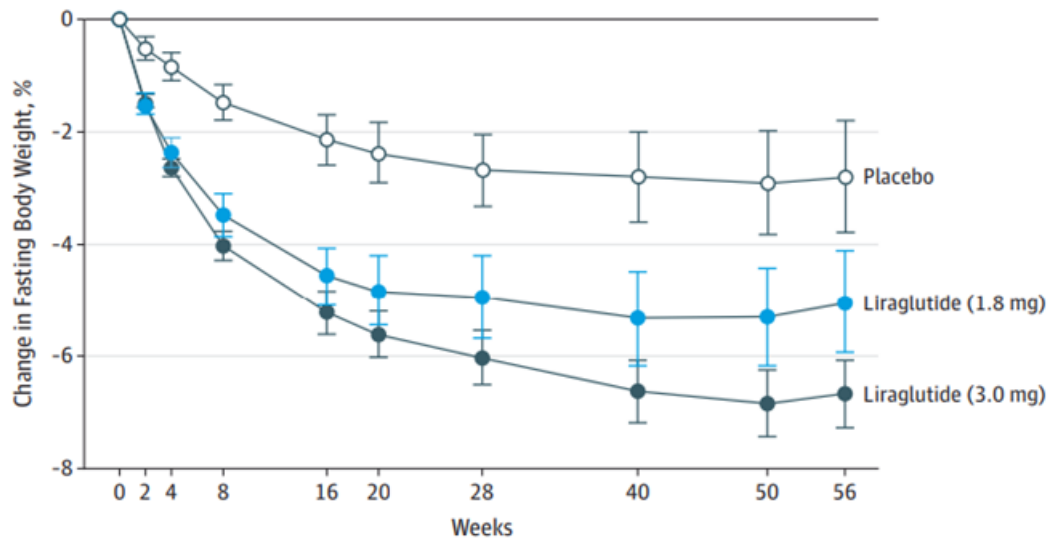
SCALE studije uključuju i kombinaciju liraglutida i intenzivne bihevioralne terapije. Intenzivna bihevioralna terapija uključuje više od 14 savjetovanja unutar prvih 6 mjeseci terapije sa specijalistima o prehrani i načinu života. Studija je uključivala ispitanike podijeljene u dvije grupe u omjeru 1:1. 142 ispitanika primala su liraglutid, 140 placebo. Uz liraglutid ili placebo, terapija se sastojala i od intenzivne bihevioralne terapije, plana vježbanja te propisanog kalorijskog unosa. Nakon 56 tjedana ispitivanja, gubitak tjelesne mase u liraglutid grupi iznosio je 7,5% u odnosu na 4,0 % u placebo grupi. Na Slici 7. prikazani su udjeli ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10% te više od 15%.



**Slika 7.** Udio ispitanika koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $> 10\%$  ili  $> 15\%$  tjelesne mase koristeći liraglutid ili placebo u kombinaciji sa IBT (preuzeto iz TA Wadden i sur., 2020.)

### SCALE Diabetes

Učinkovitost i sigurnost primjene liraglutida u svrhu smanjenja tjelesne mase, ispitivana je i na pacijentima sa ŠB2. Studija SCALE – Diabetes provedena je tijekom 56 tjedana na 846 randomiziranih pretilih ispitanika s nedovoljno kontroliranom ŠB2. Osnovni kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su: raspon HbA1c između 7% i 10%, ITM  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  te uzimanje metformina, tiazolidindiona i sulfonilureje samostalno ili u kombinaciji. Ispitanici su podijeljeni u omjeru 2:1:1, grupa koja je primala 3,0 mg liraglutida jednom dnevno, grupa koja je primala 1,8 mg liraglutida te grupa koja je primala placebo. Svi ispitanici prošli su savjetovanje i o smanjenju kalorijskom unosa za minimalno 500 kcal dnevno te o povećanju tjelesne aktivnosti na minimalno 150 minuta tjedno. Na kraju 56. tjedna zabilježeni su gubitci tjelesne mase od 6,0% u grupi koja je primala 3,0 mg liraglutida, 4,7% u grupi sa 1,8 mg liraglutida te 2,0% u placebo grupi. (Slika 8.) (Davies i sur., 2015.)



**Slika 8.** Promjena tjelesne mase (%) koristeći različite doze liraglutida i placebo tijekom 56 tjedana (preuzeto iz Davies i sur., 2015.)

#### 4.3.2. SEMAGLUTID

Semaglutid je dugodjelujući GLP-1 RA, a na tržištu je registriran i dostupan u supkutanom i peroralnom obliku. Supkutano, jedanput tjedno, primjenjuju se Ozempic® u dozi od 2,0 mg u terapiji nedovoljno kontrolirane ŠB2, te kao Wegovy® u dozi od 2,4 mg kao dodatak terapiji za smanjenje i regulaciju tjelesne mase. Peroralno se primjenjuje Rybelsus® u dozi od 14 mg jedanput dnevno u terapiji nedovoljno kontrolirane ŠB2.

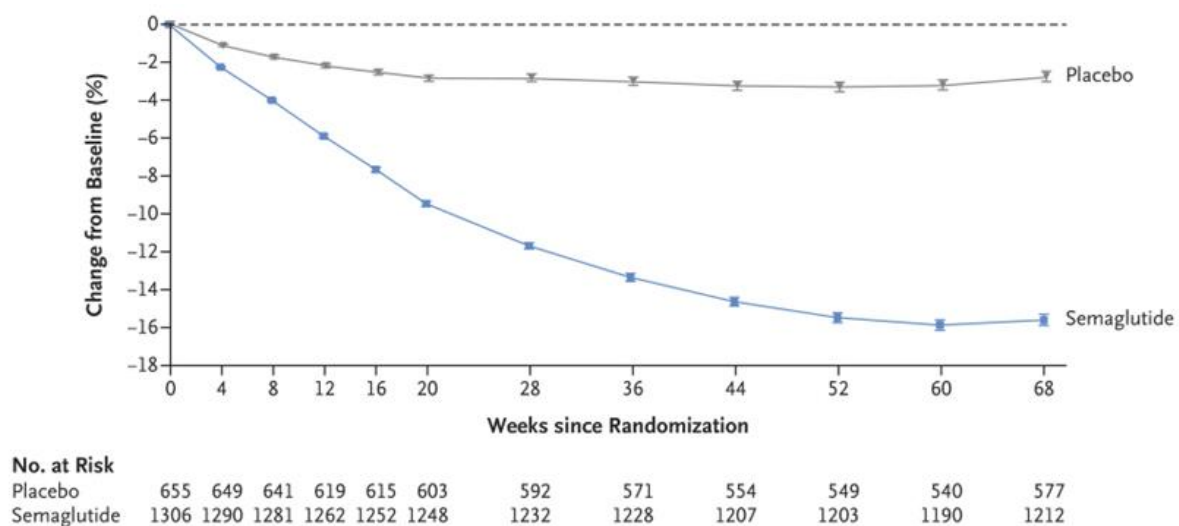
Ispitivanja učinka semaglutida na smanjenje tjelesne mase kod pretilih ljudi obuhvaćena su grupom STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) studija. STEP studije su klinička ispitivanja faze III usmjerene na odobravanje semaglutida kao lijeka za liječenje pretilosti i obuhvaćaju 5 dvostruko slijepih studija. Studije obuhvaćaju ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti primjene 2,4 mg semaglutida u odnosu na placebo kroz 68 tjedana, osim studije STEP – 5 koja je trajala 2 godine. Uz primjenu semaglutida ili placebo, ispitanici su savjetovani i o smanjenju kalorijskog unosa za minimalno 500 kcal dnevno te o povećanju tjelesne aktivnosti na minimalno 150 minuta tjedno.



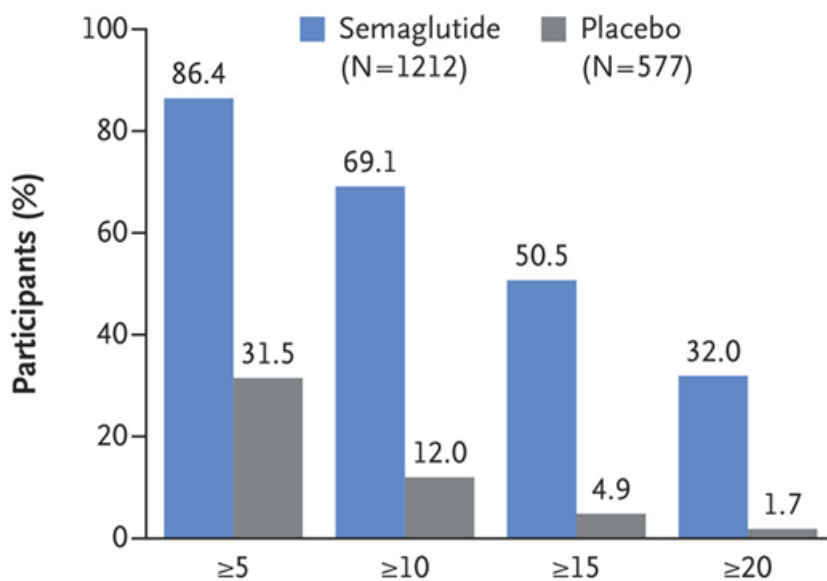
## STEP 1

STEP 1 studija obuhvaća ispitivanje primjene semaglutida jedanput tjedno kod odraslih osoba sa prekomjernom tjelesnom masom. U ispitivanje je uključeno 1961 osoba koje nemaju dijagnosticiranu ŠB2 sa ITM-om  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  kod osoba s još jednim komorbiditetom povezanog s prekomjernom tjelesnom masom. Ispitanici su podijeljeni u 2 grupe u omjeru 2:1, jedna grupa primala je 2,4 mg semaglutida jedanput tjedno, početna doza je 0,25 mg prva 4 tjedna s povećanjem doze svaka 4 tjedna do postizanja maksimalne doze od 2,4 mg semaglutida, a druga placebo. Koprimaryne završne točke bile su postotak smanjenja tjelesne mase te smanjenje tjelesne mase za minimalno 5%. Prosječna dob ispitanika bila je 46 godina, a većinu ispitanika činile su žene (74,1%), prosječni ITM bio je  $37,9 \text{ kg/m}^2$ , a 43,7% ispitanika imalo je dijagnosticiran predijabetes. Na kraju ispitivanja zabilježen je gubitak 14,9% tjelesne mase u grupi koja je primala semaglutid u odnosu na 2,4% u placebo grupi. Smanjenje u opsegu struka u semaglutid grupi iznosilo je 13,54 cm, a u placebo grupi 4,13 cm. (Wilding i sur., 2021.)

Na Slici 9. prikazana je tjedna promjena u tjelesnoj masi ispitanika od početka ispitivanja do kraja, a na Slici 10. prikazani su udjeli ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10%, više od 15% te više od 20%.



**Slika 9.** Prikaz tjedne promjene tjelesne mase (%) pri korištenju semaglutida i placeba (preuzeto iz Wilding i sur., 2021.)



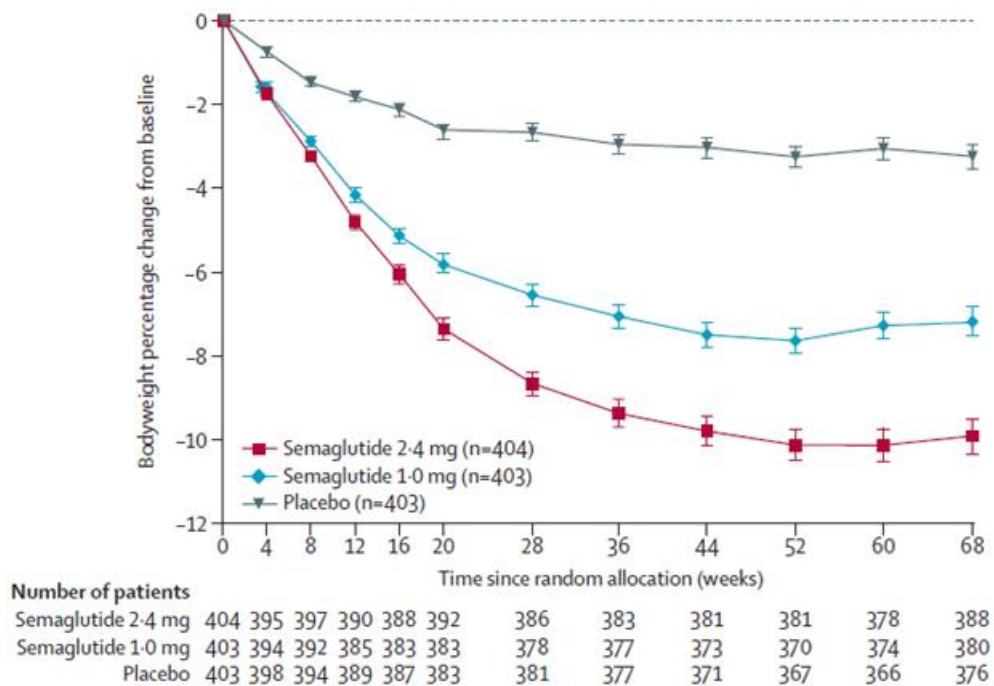
**Slika 10.** Udio ispitanika koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  ili  $\geq 20\%$  tjelesne mase koristeći semaglutid ili placebo (preuzeto iz Wilding i sur., 2021.)

Nuspojave su u većini slučajeva bile povezane s GIT-om kao što su mučnina, povraćanje, dijareja ili konstipacija, a bile su prisutne kod 74,2% ispitanika u semaglutid grupi i 47,9% u placebo grupi. Zbog nuspojava, od ispitivanja je odustalo 7,0% ispitanike iz semaglutid grupe, a 3,1% iz placebo grupe. Prijavljene su i nuspojave povezane sa žučnim mjehurom, uglavnom pojava žučnih kamenaca, kod 2,6% ispitanika u semaglutid grupi i 1,2% u placebo grupi. Kod 3 ispitanika u semaglutid grupi prijavljen je blagi akutni pankreatitis, sva 3 ispitanika u anamnezi imaju navedene probleme s gušteračom, ali svi su se uspješno oporavili tijekom ispitivanja.

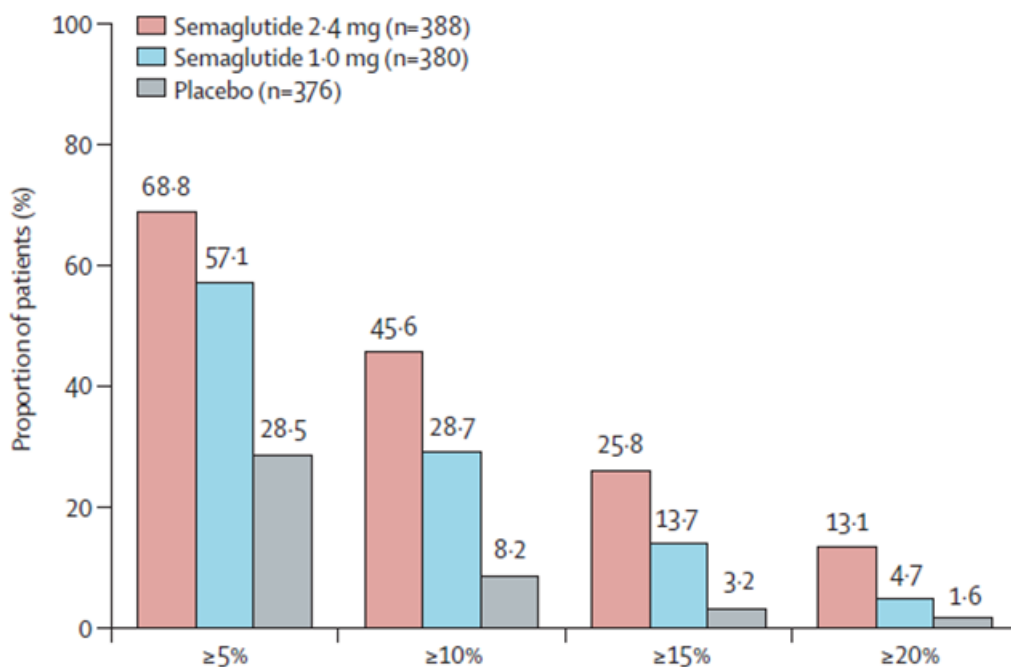
## STEP 2

Studija STEP 2 uključuje ispitanike sa prekomjernom tjelesnom masom ( $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) i dijagnosticiranom ŠB2 ( $HbA1C 7 - 10\%$ ). Ispitanici su podijeljeni u tri grupe u omjeru 1:1:1, ukupno 1210 ispitanika. Ispitivana je učinkovitost i sigurnost primjene 2,4 mg semaglutida nasuprot doze od 1,0 mg semaglutida odobrene za liječenje ŠB2 u odnosu na placebo jedanput tjedno tijekom 68 tjedana. Početna doza semaglutida je 0,25 mg tjedno sa povećanjem doze svaka 4 tjedna do doze od 2,4 mg, odnosno 1,0 mg. Na kraju ispitivanja, rezultati su pokazali najveće smanjenje tjelesne mase od 9,64% pri dozi od 2,4 mg semaglutida, 6,99% pri dozi od 1,0 mg semaglutida te 3,42% u placebo grupi. Na Slici 11. prikazan je tjedni postotak gubitka

tjelesne mase od početka istraživanja do kraja, a Slika 12. prikazuje udio ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10%, više od 15% te više od 20%.



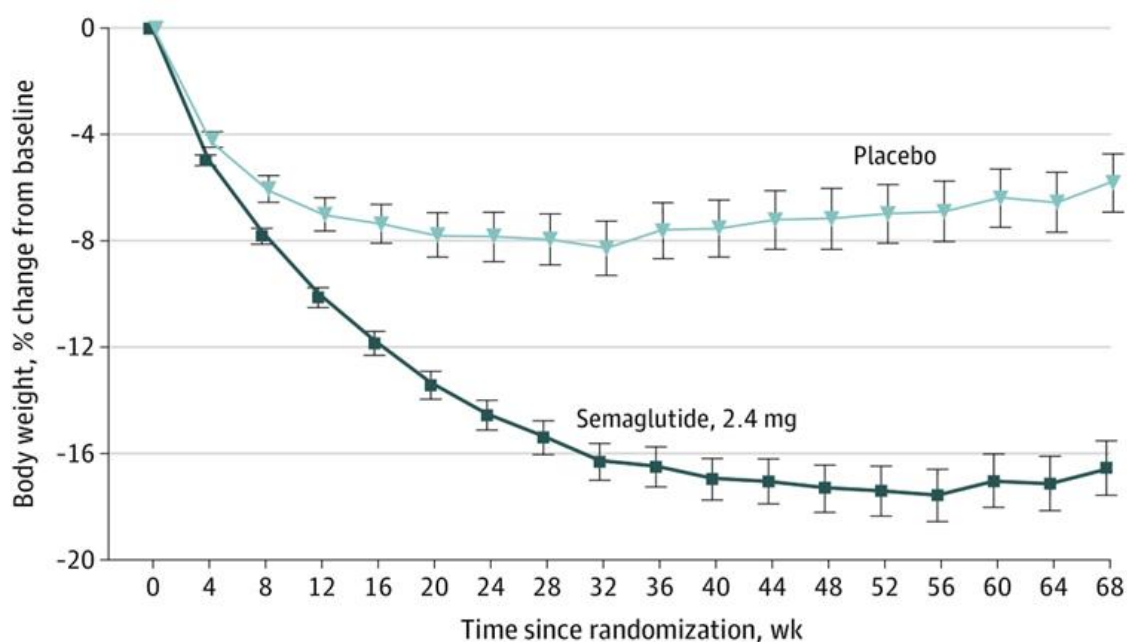
**Slika 11.** Prikaz tjedne promjene tjelesne mase (%) pri korištenju različitih doza semaglutida i placeba (preuzeto iz Davies i sur., 2021.)



**Slika 12.** Udio ispitanika (%) koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  ili  $\geq 20\%$  tjelesne mase koristeći različite doze semaglutida ili placebo (preuzeto iz Davies i sur., 2021.)

### STEP 3

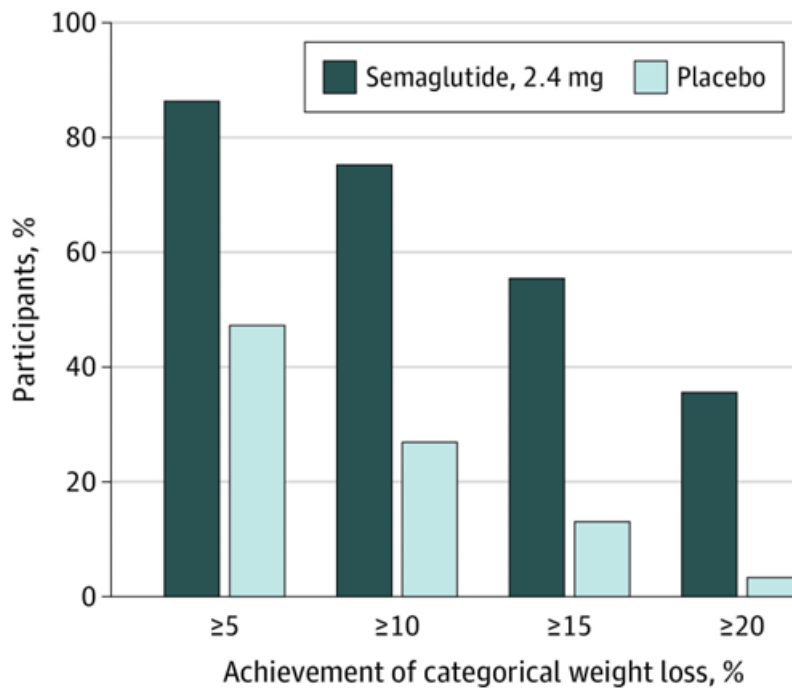
STEP 3 studija uključuje ispitivanje supkutane primjene 2,4 mg semaglutida jedanput tjedno u odnosu na placebo kao dodatak intenzivnoj bihevioralnoj terapiji u liječenje pretilosti. Ispitanici bez dijagnosticirane ŠB2 i ITM-om  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  s još jednim komorbiditetom tijekom 68 tjedana podijeljeni u dvije grupe u omjeru 2:1. Njih 407 primalo je 2,4 mg semaglutida, 204 placebo kombinirano sa dijetom sa smanjenim unosom kalorija u kombinaciji sa povećanom tjelesnom aktivnosti te intenzivnom bihevioralnom terapijom koja je uključivala 30 savjetovanja sa specijalistima tijekom 68 tjedana. Prosječna dob ispitanika je 46 godina, a njih 81% čine žene. U ispitivanoj grupi zabilježen je gubitak od 16,0 % tjelesne mase u odnosu na placebo grupu gdje je gubitak iznosi 5,7%. (Wadden TA i sur., 2021.) Slika 13. prikazuje tjedni postotak gubitka tjelesne mase od početka istraživanja do kraja, a Slika 14. prikazuje udio ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10%, više od 15% te više od 20%.



No. of participants

Semaglutide, 2.4 mg	407	398	396	385	389	385	370	380	363	373	364	364	356	367	343	365	346	373
Placebo	204	200	197	190	194	194	185	189	180	189	180	184	172	183	170	180	166	189

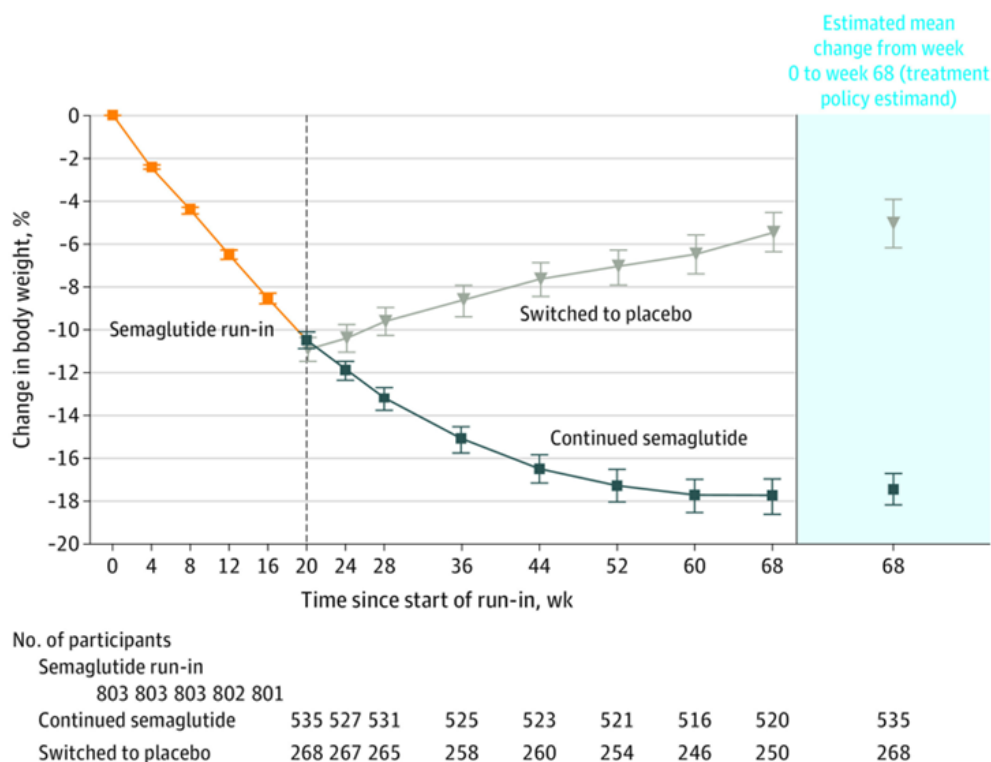
**Slika 13.** Prikaz tjedne promjene tjelesne mase (%) pri korištenju semaglutida i placeba u kombinaciji sa IBT (preuzeto iz Wadden TA i sur., 2021.)



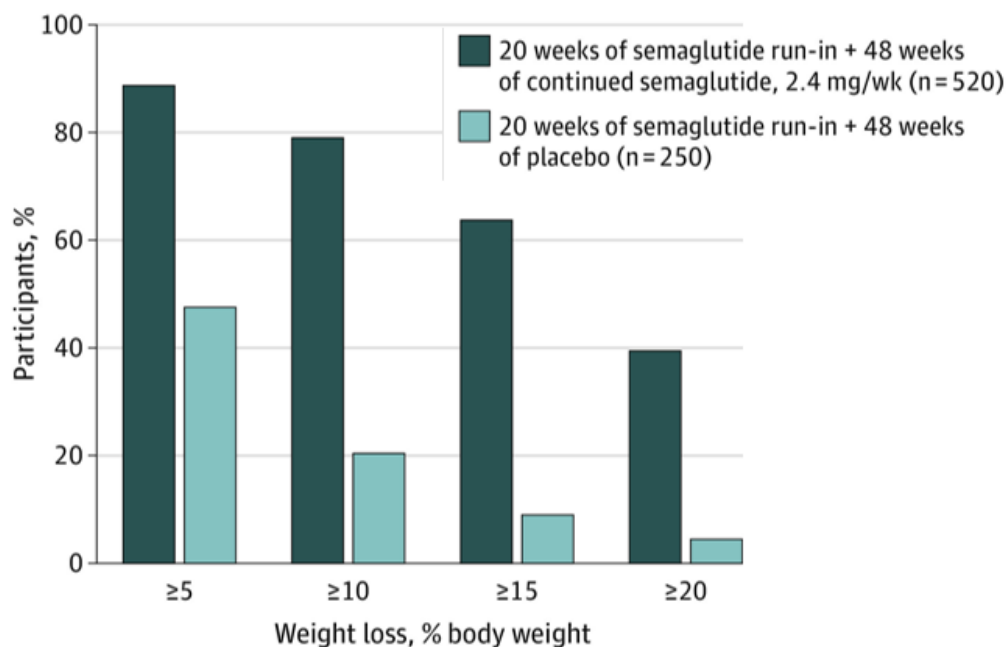
**Slika 14.** Udio ispitanika (%) koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  ili  $\geq 20\%$  tjelesne mase koristeći semaglutida ili placebo u kombinaciji sa IBT (preuzeto iz Wadden TA i sur., 2021.)

#### STEP 4

U studiji STEP 4 ukupno 902 ispitanika, 79% žene, prosječne starosti 46 godina tijekom 20 tjedana primali su supkutano 2,4 mg semaglutida, tijekom 16 tjedana povećavala se doza od početnih 0,25 mg do doze održavanja od 2,4 mg koja je primjenjivana 4 tjedna. Nakon 20 tjedana, 803 (89%) ispitanika koji su dosegli dozu od 2,4 mg semaglutida tjedno, randomizirano je u dvije grupe u omjeru 2:1, gdje je njih 535 tijekom 48 tjedana nastavilo primati 2.4 mg semaglutida jedanput tjedno, a njih 268 je prebačeno na placebo. Tijekom prvih 20 tjedana prosječna gubitak tjelesna masa ispitanika iznosio je 10,6%. Nakon randomizacije, grupa koja je nastavila primati semaglutid izgubila je dodatnih 7,9% tjelesne mase, dok je grupa koja je prebačena na placebo dobila 6,9% tjelesne mase. (Rubino i sur., 2021.) Slika 15. prikazuje tjedni postotak gubitka tjelesne mase od početka istraživanja do kraja, a Slika 16. prikazuje udio ispitanika koji su izgubili minimalno 5% tjelesne mase, više od 10%, više od 15% te više od 20%.



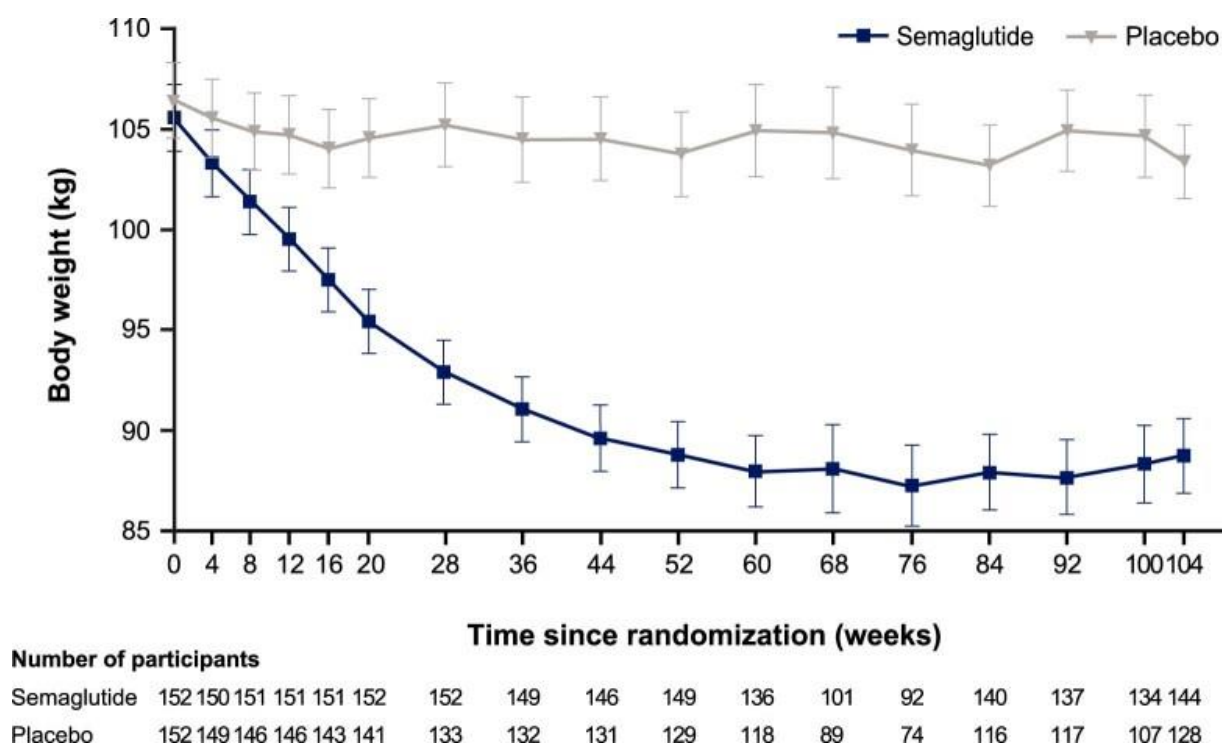
**Slika 15.** Prikaz tjedne promjene tjelesne mase (%) pri korištenju semaglutida prvih 20 tjedana, te nastavka korištenja ili semaglutida ili placeba tijekom 48 tjedana (preuzeto iz Rubino i sur., 2021.)



**Slika 16.** Udio ispitanika (%) koji su izgubili  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  ili  $\geq 20\%$  tijekom korištenja semaglutida ili placeba (preuzeto iz Rubino i sur., 2021.)

## STEP 5

Cilj studije STEP 5 je ispitati učinkovitost i sigurnost supkutane upotrebe 2,4 mg semaglutida jedanput tjedno u usporedbi sa placeboom tijekom duljeg vremenskog razdoblja u liječenju pretilosti. Ispitivanje je trajalo 104 tjedna, 304 ispitanika su randomizirana u omjeru 1:1 u placebo grupu i semaglutid grupu u dozi od 2,4 mg. Većina ispitanika bile su žene prosječne starosti 47,3 godine, ITM-a 38,5 kg/m<sup>2</sup> i tjelesne mase 106,0 kg. Na kraju 104 tjedna ispitivanja, zabilježen je prosječni gubitak tjelesne mase od 15,2% u semaglutid grupi u odnosu na 2,6% u placebo grupi. Studija je pokazala da je upotreba semaglutida kod pretilih odraslih osoba dovela do značajnog i održivog gubitka tjelesne mase nakon 104 tjedna. (Garvey i sur., 2022.) Slika 17. prikazuje tjedni gubitak tjelesne mase od početka istraživanja do kraja.



**Slika 17.** Prikaz tjedne promjene tjelesne mase (kg) pri korištenju semaglutida ili placeboa (preuzeto iz Garvey i sur., 2022.)

U Tablici 4. prikazan je sažetak svih 5 studija uključenih u grupu studija STEP sa navedenim dozama lijekova korištenih u studijama kao i dobivenim rezultatima.

**Tablica 4.** Prikaz STEP studija i njihovih rezultata (preuzeto iz Singh i sur., 2021.)

Trial (n)	Doses and comparators	Estimated mean weight change (%)	Body weight change from baseline (kg)	Patients with weight loss of: > 5%, >10%, >15% (%)
<b>STEP 1</b> (n = 1961)	SC semaglutide 2.4 mg	- 14,9	- 15,3	86,4; 69,1; 50,5
	Placebo	- 2,4	- 2,6	31,5; 12,0; 4,9
<b>STEP 2</b> (n = 1210)	SC semaglutide 2.4 mg	- 9,6	- 9,7	68,8; 45,6; 25,8
	SC semaglutide 1.0 mg Sitagliptin 100 mg	- 7,0 - 3,4	- 2,5 - 1,3	57,1; 28,7; 13,7 28,5; 8,2; 3,2
<b>STEP 3</b> (n = 611)	SC semaglutide 2.4 mg	- 16	- 16,8	86,6; 75,3; 55,8
	Placebo (+ IBT)	- 5,7	- 6,2	47,6; 27; 13,2
<b>STEP 4</b> (n = 902)	SC semaglutide (68 total weeks)	- 7,9	- 7,1	NR
	SC semaglutide (20 weeks), then placebo (48 weeks)	+ 6,9	+ 6,1	
<b>STEP 5</b> (n = 304)	SC semaglutide 2.4 mg	Results	Results pending	Results pending
	Placebo	pending		

NR = not recorded; SC = subcutaneous; IBT = intensive behavioral therapy

## SUSTAINED

SUSTAINED (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) studija obuhvaća kliničko ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti supkutan primjene semaglutida. Kroz 10 studija u usporedbi sa različitim antidijabeticima, placeboom te ostalim GLP-1 RA, semaglutid je pokazao značajan učinak na smanjenje tjelesne mase kao i na kontrolu glikemije. U usporedbi sa drugim GLP-1 RA, točnije sa eksenatiom i dulaglutidom, semaglutid je pokazao bolje rezultate u sveukupnom smanjenju tjelesne mase kao i u postizanju smanjenje tjelesne mase  $\geq 5\%$ . U Tablici 5. prikazan je sažetak SUSTAIN studija sa navedenim dozama lijekova korištenih u studijama kao i dobivenim rezultatima.



**Tablica 5.** Prikaz SUSTAINE studija i njihovih rezultata (preuzeto iz Singh i sur., 2021.)

Trial (n)	Background regimen	Doses and comparators	Body weight change from baseline (kg)	Patients with weight loss of $\geq 5\%$ (%)
<b>SUSTAIN 1</b> (n = 388)	Diet and Exercise	SC semaglutide 0.5 mg	- 3,73	37
		SC semaglutide 1.0 mg	- 4,53	45
		Placebo	- 0,98	7
<b>SUSTAIN 2</b> (n = 1231)	Metformin, pioglitazone, rosiglitazone	SC semaglutide 0.5 mg	- 4,3	46
		SC semaglutide 1.0 mg	- 6,1	62
		Sitagliptin 100 mg	- 1,9	18
<b>SUSTAIN 3</b> (n = 809)	Metformin, Sulfonylurea, Thiazolidinedione	SC semaglutide 1.0 mg	- 5,6	52
		Exenatide ER 2 mg	- 1,9	17
<b>SUSTAIN 4</b> (n = 1089)	Metformin, Sulfonylurea	SC semaglutide 0.5 mg	- 3,47	37
		SC semaglutide 1.0 mg	- 5,17	51
		Insulin glargine	1,15	5
<b>SUSTAIN 5</b> (n = 397)	Metformin, Basal insulin	SC semaglutide 0.5 mg	- 3,7	42
		SC semaglutide 1.0 mg	- 6,4	66
		Placebo	- 1,4	11
<b>SUSTAIN 6</b> (n = 3297)	0-2 antihyperglycemic agents	SC semaglutide 0.5 mg	- 3,6	NR
		SC semaglutide 1.0 mg	- 4,9	
		Placebo 1.0 mg	- 0,7	
		Placebo 0.5 mg	- 0,5	
<b>SUSTAIN 7</b> (n = 1201)	Metformin	SC semaglutide 0.5 mg	- 4,6	44
		Dulaglutide 0.75 mg	- 2,3	23
		SC semaglutide 1.0 mg	- 2,3	63
		Dulaglutide 1.5 mg	- 1,1	30
<b>SUSTAIN 8</b> (n = 788)	Metformin	SC semaglutide 1.0 mg	- 5,3	53
		Canagliflozin 300 mg	- 4,2	47
<b>SUSTAIN 9</b> (n = 302)	Metformin, Sulfonylurea, SGLT-2 inhibitor	SC semaglutide 1.0 mg	- 4,7	50
		Placebo	- 0,9	8
<b>SUSTAIN 10</b> (n = 577)	Metformin, SGLT-2 inhibitor	SC semaglutide 1.0 mg	- 5,8	56
		Liraglutide 1.2 mg	- 1,9	18

ER = extenden release; NR = not recorded; SC = subcutaneous

## PIONEER

Kliničke studije imena PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) obuhvaćaju ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti oralnog oblika semaglutida u kontroli ŠB2 i smanjenju tjelesne mase. Oralni oblik semaglutida ima nisku bioraspoloživost pa su potrebne veće doze od 7 mg i 14 mg u odnosu na supkutanu primjenu gdje je doza 2,4 mg.

Oralni semaglutid pokazao su superiorniji u smanjenju HbA1c i tjelesne mase u odnosu na placebo, kao i u usporedbi sa sitagliptinom i empagliflozinom.

U usporedbi sa lijekovima iz iste skupine, dulaglutidom i liraglutidom, semaglutid je pokazao bolje rezultate u smanjenju tjelesne mase, ITM-a te opsega struka. Najveći gubitak tjelesne mase zabilježen je na kraju 52. tjedna iako je značajan gubitak zabilježen i tijekom 26. tjedna.

U Tablici 6. prikazan je sažetak rezultata u smanjenju tjelesne mase PIONEER studija.

Najčešće nuspojave, kao i kod supkutanog semaglutida i ostalih GLP-1 RA, uključuju mučninu i povraćanje.

**Tablica 6.** Prikaz PIONEER studija i njihovih rezultata (preuzeto iz Singh i sur., 2021.)

Trial (n)	Background regimen	Doses and comparators	Body weight change from baseline (kg)	Patients with weight loss of $\geq 5\%$ (%)
<b>PIONEER 1</b> (n = 703)	Diet and Exercise	Oral semaglutide 3 mg	- 1,5	20
		Oral semaglutide 7 mg	- 2,3	27
		Oral semaglutide 14 mg	- 3,7	40
		Placebo	- 1,4	15
<b>PIONEER 2</b> (n = 822)	Metformin	Oral semaglutide 14 mg	- 3,8	41
		Empagliflozin 25 mg	- 3,7	36
<b>PIONEER 3</b> (n = 1864)	Metformin, Sulfonylurea	Oral semaglutide 3 mg	- 1,2	13
		Oral semaglutide 7 mg	- 2,2	19
		Oral semaglutide 14 mg	- 3,1	30
		Sitagliptin 100 mg	- 0,6	10
<b>PIONEER 4</b> (n = 711)	Metformin, SGLT-2 inhibitor	Oral semaglutide 14 mg	- 4,4	44
		Liraglutide 1.8 mg	- 3,1	28
		Placebo	- 0,5	8
<b>PIONEER 5</b> (n = 324)	Metformin, Basal insulin, Sulfonylurea	Oral semaglutide 14 mg	- 3,4	36
		Placebo	- 0,9	10

<b>PIONEER 6</b> (n = 3183)	No exclusion	Oral semaglutide 14 mg	- 4,2	NR
	based on regimen	Placebo	- 0,8	
<b>PIONEER 7</b> (n = 504)	1-2 antihyperglycemic agents	Oral semaglutide (flexible dose 3, 7, or 14 mg)	- 2,6	27
		Sitagliptin 100 mg	- 0,7	12
<b>PIONEER 8</b> (n = 731)	Metformin,	Oral semaglutide 3 mg	- 1,4	13
	Insulin (basal,	Oral semaglutide 7 mg	- 2,4	31
	basal-bolus, or	Oral semaglutide 14 mg	- 3,7	39
	premixed)	Placebo	- 0,4	3
<b>PIONEER 9</b> (n = 243)	Diet and exercise or one antihyperglycemic agent	Oral semaglutide 3 mg	- 0,6	4
		Oral semaglutide 7 mg	- 1,1	10
		Oral semaglutide 14 mg	- 2,4	34
		Liraglutide 0,9 mg	0,0	0
		Placebo	- 1,1	10
<b>PIONEER 10</b> (n = 458)	one antihyperglycemic agent	Oral semaglutide 3 mg	- 0,2	5
		Oral semaglutide 7 mg	- 1,0	18
		Oral semaglutide 14 mg	- 2,2	31
		Dulaglutide 0,75 mg	- 0,3	6

NR = not recorded; SC = subcutaneous

#### 4.4. LIRAGLUTID I SEMAGLUTID

Razlika između učinka liraglutida i semaglutida na smanjenje tjelesne mase ispitana je u studiji u trajanju od 68 tjedana koja je uključivala 338 odraslih ispitanika s ITM-om  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s još minimalno jednim komorbiditetom povezanim s pretilošću. Ispitanici su randomizirani u četiri grupe u omjeru 3:1:3:1. Primali su supkutano 2,4 mg semaglutida jedanput tjedno ili placebo semaglutida te 3,0 mg liraglutida supkutano jedanput dnevno ili placebo liraglutida. Ispitanici su se pridržavali i dijete sa smanjenim unosom kalorija te povećanom tjelesnom aktivnošću. Početna doza semaglutida iznosila je 0,24 mg i postepeno je povećavana tijekom 16 tjedana (0,24 mg; 0,5 mg; 1,0 mg; 1,7 mg) do konačne doze održavanja od 2,4 mg. Početna doza liraglutida iznosila je 0,6 mg koja se tijekom 4 tjedna postepeno povećavala za 0,6 mg do konačne doze održavanja od 3,0 mg. Sedam tjedana nakon zadnje primljene doze, odrađena je kontrola (follow-up).

Na kraju 68. tjedna gubitak tjelesne mase pri korištenju 2,4 mg semaglutida iznosi 16,4%, a pri korištenju 3,0 mg liraglutida 6,4%.

Postotak ispitanika koji su postigli gubitak tjelesne mase  $\geq 10\%$  od početka studije do kraja 68. tjedna u semaglutid grupi iznosi 70,9%, 25,6% u liraglutid grupi te 15,4% u placebo grupi.

Postotak ispitanika koji su postigli gubitak tjelesne mase  $\geq 15\%$  od početka studije do kraja 68. tjedna u semaglutid grupi iznosi 55,6%, u liraglutid grupi 12,0% te 6,4% u placebo grupi.

Postotak ispitanika koji su postigli gubitak tjelesne mase  $\geq 20\%$  od početka studije do kraja 68. tjedna u semaglutid grupi iznosi 38,5%, 6,0% u liraglutid grupi te 2,6% u placebo grupi.

Prosječna gubitak u opsegu struka na kraju 68. tjedna u odnosu na početak studije iznosi 13,6 cm u semaglutid grupi, 6,8 cm u liraglutid grupi te 2,0 cm u placebo grupi.

Prosječni gubitak tjelesne mase u kilogramima na kraju 68. tjedna u odnosu na početak studije u semaglutid grupi iznosi 15,8 kg, u liraglutid grupi 6,8 kg te 1,4 kg u placebo grupi.

Semaglutid pokazuje bolje rezultate u smanjenju tjelesne mase, HbA1C te koncentracije glukoze u krvi natašte. Prednost semaglutida nad liraglutidom je i činjenica da se primjenjuje samo jedanput tjedno u odnosu na liraglutid koji se primjenjuje svaki dan.

Što se tiče zabilježenih nuspojava, učestalost konstipacije, dijareje, mučnine i povraćanja bila je najveća u grupi koja je primala semaglutid, nešto manja u liraglutid grupi, a znatno manja u placebo grupi. Zabilježen je jedan slučaj akutnog kolecistitisa u liraglutid grupi te po jedan slučaj kolelitijaze u svakoj grupi. Najveći ukupan broj zabilježenih ozbiljnih nuspojava iznosi 18 u liraglutid grupi, u semaglutid grupi zabilježeno je 14 ozbiljnih nuspojava, a u placebo grupi 9. (Rubino i sur., 2022.)

## 4.5. OSTALI GLP-1 AGONISTI

### 4.5.1. EKSENATID

Eksenatid je GLP-1 RA koji postoji u dva oblika, kao dugodjelujući eksenatid koji se primjenjuje jedanput tjedno te kratkodjelujući eksenatid koji se primjenjuje dva puta dnevno, prije doručka i prije večere. Dugodjelujući eksenatid registriran je kao Bydureon®, a kratkodjelujući kao Byetta®.

Učinkovitost i sigurnost primjene eksenitida ispitane su u DURATION studijama. U studiji DURATION-1 uspoređivana su dva oblika eksenatida, dugodjelujući eksenatid u dozi od 2,0 mg jedanput tjedno te kratkodjelujući eksenatid u dozi od 10 µg dva puta dnevno. Nakon 30 tjedana ispitivanja, dugodjelujući eksenatid pokazao se učinkovitiji u smanjenju HbA1c te u smanjenju koncentracije glukoze u krvi natašte, ali kratkodjelujući eksenatid pokazao se je učinkovitiji u smanjenju glukoze postprandijalno. Što se tiče smanjenja tjelesne mase, oba oblika eksenatida imala su slične vrijednosti, prosječno smanjenje tjelesne mase od 3,7% za dugodjelujući oblik, te 3,6% za kratkodjelujući oblik eksenatida. (Drucker i sur., 2008.)

DURATION-8 studija ispitala je učinkovitost kombinacije eksenatida i dapagliflozina u odnosu na pojedinačnu terapiju eksenatidom ili dapagliflozinom. Kombinacija dugodjelujućeg eksenatida i dapagliflozina pokazala se znatno učinkovitija u smanjenju HbA1c kao i smanjenju tjelesne mase. (Frías i sur., 2016.)

#### 4.5.2. DULAGLUTID

Dulaglutid je dugodjelujući GLP-1 RA dostupan u obliku supkutanih injekcija koje se primjenjuju jedanput tjedno. Registriran je pod nazivom Trulicity® i dostupan je u dozama od 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg te 4,5 mg.

Učinkovitost i sigurnost dulaglutida ispitana je u studijama AWARD. U studiji AWARD-3, tijekom 52 tjedna, ispitivana je učinkovitost dulaglutida u dozi od 1,5 mg i dozi od 0,75 mg usporedno sa metforminom. U 26. tjednu ispitivanja, kod ispitanika koji su koristili dulaglutid u dozi od 1,5 mg zabilježen je prosječan gubitak od 2,29 kg, pri primjenu dulaglutida od 0,75 mg zabilježen je gubitak od 1,36 kg te za metformin 2,22 kg. Na kraju ispitivanja, na kraju 52. tjedna, smanjenje tjelesne mase pri korištenju 1,5 mg dulaglutida te pri korištenju metformina bilo je približno isto, za razliku od dulaglutida u dozi od 0,75 mg gdje je zabilježen manji gubitak tjelesne mase. (Umpierrez i sur., 2014.)

#### 4.5.3. LIKSISENATID

Liksisenatid kratkodjelujući je GLP-1 RA, a primjenjuje se jedanput dnevno. Registriran je kao Lyxumia® u dozi od 10 µg te 20 µg, te u kombinaciji sa inzulin glarginom kao Suliqua®.

Učinkovitost i sigurnost liksisenatida ispitana je u GetGoal studijama. Monoterapija liksisenatidom ispitana je u GetGoal-Mono ispitivanju tijekom 12 tjedana, a ispitanici su podijeljeni u tri skupine. Jedna skupina je primala 10 µg liksisenatida kroz jedan tjedan, zatim 15 µg drugi tjedan i konačnih 20 µg do kraja ispitivanja. Druga skupina je primala 10 µg kroz dva tjedna, nakon toga prešli su na 20 µg do kraja ispitivanja, a treća skupina primala je placebo. Prosječan gubitak tjelesne mase u svim skupinama bio je približno jednak, oko 2 kg. (Fonseca i sur., 2012.)

Kombinacija liksisenatida ili liraglutida s metforminom pokazala se približno jednaka u smanjenju tjelesne mase. Ispitanici koji su koristili kombinaciju liraglutida i metformina, izgubili su prosječno 4,3 kg. Za razliku od njih, ispitanici na liksisenatidu i metforminu izgubili su prosječno 3,7 kg. (Nauck i sur., 2016.)

LixiLan-O studija uspoređivala je kombinaciju liksisenatida s inzulin glarginom (IGlarLixi) sa pojedinačnim liksisenatidom i pojedinačnim inzulin glarginom. Kombinacija IGLarLixi pokazala se najučinkovitija u smanjenju HbA1c u odnosu na pojedinačnu terapiju. U smanjenju tjelesne mase, najučinkovitiji je liksisenatid (- 2,3 kg), zatim kombinacija IGLarLixi (- 0,3 kg). Za razliku od njih, kod primjene samostalnog inzulin glargina zabilježen je porast tjelesne mase (+ 1,1 kg). (Rosenstock i sur., 2016.)

#### 4.5.4. BEINAGLUTID

Provedena je studija koja je uspoređivala GLP-1 RA beinaglutid i metformin u smanjenju tjelesne mase kod pretilih osoba bez dijagnosticirane ŠB2. Studiju je započelo 78 ispitanika koji su kroz 12 tjedana tri puta dnevno supkutano primali 0,2 mg beinaglutida ili peroralno 0,5 g metformina. Oba lijeka su se postepeno uvodila, započeto je s primjenom jedanput dnevno prije večere te se nakon dva dana uvela i primjena prije doručka, a nakon još dva dana uvela se i treća doza. Ispitanici u beinaglutid grupi su imali značajno bolje rezultate, tjelesna masa se smanjila za prosječno 9,5% za razliku od metformin grupe gdje je ona iznosila 5,1%. U beinaglutid grupi 90,6% ispitanika izgubilo je  $\geq 5\%$  tjelesne mase, a 40,6%  $\geq 10\%$  tjelesne mase. U metformin grupi brojke su bile znatno manje, 46,9% ispitanika izgubilo je  $\geq 5\%$  tjelesne mase, a 12,5%  $\geq 10\%$  tjelesne mase.

Mučnina i vrtoglavica bile su glavne nuspojave u beinaglutid grupi, dok je u metformin grupi to bila dijareja. Nisu zabilježene nikakve ozbiljne nuspojave. (Gao i sur., 2022.)

#### 4.6. KLINIČKE STUDIJE U TIJEKU

U studenom 2016. godine započela je klinička studija, faza IV, u kojoj se ispituje učinak liraglutida (Saxenda®) na centre u mozgu koji kontroliraju apetit i potrebu za hranom. Studija je još u tijeku, a završetak se predviđa u prosincu 2023. U studiji sudjeluje 28 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Prva skupina prima liraglutid tijekom 5 tjedana. Prvi tjedan primaju 0,6 mg liraglutida, drugi tjedan 1,2 mg, treći tjedan 1,8 mg, četvrti tjedan 2,4 mg i peti tjedan 3,0 mg. Nakon 5 tjedana slijedi „wash-out“ faza u trajanju od 3 tjedna nakon čega prelaze na placebo u trajanju od 5 tjedana. Druga grupa ima isti režim doziranja kao i prva grupa, ali oni kreću sa titracijom doze placeba tijekom 5 tjedana i nakon 3 tjedna prelaze na liraglutid. ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

Osim navedene studije, u začetku su i druge kliničke studije koje su uglavnom usmjerene na djelovanje semaglutida ili liraglutida.

U fazi ispitivanja, tj. na samom početku kliničkih studija su i dva lijeka koja još uvijek nisu odobrena. Prvi je dapiglutid koji ima dvojni mehanizam djelovanja, djeluje na GLP-1 R i na GLP-2 R, a primjenjuje se jedanput tjednu. Ispituju se doze od 4 mg i 6 mg u odnosu na placebo. Drugi lijek je beinaglutid. Beinaglutid se primjenjuje supkutano tri puta dnevno uz povećanje doze na 0,2 mg, a studija ispituje njegovu učinkovitost u odnosu na supkutanu primjenu 1,5 mg dulaglutida jedanput tjedno kroz 16 tjedana.

## 5. ZAKLJUČCI

- Pretilost predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem diljem svijeta i u velikom je porastu, a s njom su povezane i mnoge druge komplikacije.
- Farmakoterapija se preporuča kao dodatak promjenama životnih navika kod osoba koje imaju  $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$  sa komorbiditetima.
- Istraživanja su pokazala da gubitak 5-15% tjelesne mase može smanjiti mogućnost nastanka predijabetesa, hipertenzije i dislipidemije.
- Primarna indikacija agonista GLP-1 receptora bila je terapija nedovoljno kontrolirane šećerne bolesti tipa 2, ali s obzirom na široku rasprostranjenost GLP-1 receptora u organizmu zabilježeni su i drugi pozitivni učinci.
- GLP-1 R prisutni su u hipotalamusu u mozgu gdje centru za sitost smanjuju apetit i potrebu za unosom hrane. Osim toga, GLP-1 RA mogu djelovati i kao regulatori adipogeneze.
- Svi registrirani GLP-1 RA pokazali su pozitivan učinak na smanjenje tjelesne mase, ali najbolji učinak imali su liraglutid u dozi od 3,0 mg te semaglutid u dozi od 2,4 mg, stoga su i prvi registrirani lijekovi kao dodatak terapiji za pretilost bili Saxenda® (liraglutid, 2015.) i Wegovy® (semaglutid, 2021.)
- Gotovo 90% ispitanika u svim kliničkim studijama koje su uključivale liraglutid i semaglutid, postigli su smanjenje tjelesne mase  $\geq 5\%$ , a dio ispitanika na terapiji semaglutidom postiglo je  $\geq 20\%$  smanjenja tjelesne mase.
- S obzirom na rezultate kliničkih studija, semaglutid se pokazao nešto boljom opcijom u smanjenju tjelesne mase od liraglutida, a u prilog mu ide i to što se aplicira supkutano samo jedanput tjedno za razliku od liraglutida koji se aplicira spukutano jedanput dnevno.



- Dobre rezultate u smanjenju tjelesne mase pokazao je i oralni oblik semaglutida, ali on se primjenjuje u većim dozama (7 – 14 mg) zbog smanjene bioraspodjelivosti.
- Glavne nuspojave izazvane korištenjem GLP-1 RA povezane su sa gastrointestinalnim traktom, a uključuju mučninu, povraćanje, dijareju i konstipaciju. Javlja se i vrtoglavica. Nuspojave vezane uz GIT povuku se nakon nekoliko tjedana. Zabilježene su i ozbiljnije nuspojave povezane sa žučnim mjehurom, pojava žučnih kamenaca te upala žučnog mjehura.
- U tijeku su kliničke studije za dokazivanje sigurnosti i učinkovitosti i ostalih GLP-1 RA u terapiji pretilosti, ali i studije kojima se pokušava opisati točan mehanizam djelovanja GLP-1 RA na smanjenje tjelesne mase.
- Rasprostranjenost GLP-1 R u organizmu otvara puteve za razvoj i istraživanje GLP-1 RA, ne samo u terapiji pretilosti i ŠB2, već i drugih bolesti povezanih sa živčanim sustavom, jetrom, bubrezima te srcem.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ITM – indeks tjelesne mase

ŠB2 – šećerna bolest tipa 2

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1

GIP – inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu

GLP-1 R – GLP-1 receptor

GLP-1 RA – agonisti GLP-1 receptora

DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4

EMA – Europska agencija za lijekove

CHMP – Odbor za lijekove za humanu uporabu

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

USPI – Američke informacije o lijeku

MTC – medularni karcinom štitnjače

MEN 2 – sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2

AMP – adenzin monofosfat

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

GIT – gastrointestinalni trakt

DR – dijabetička retinopatija

DRCs – komplikacije dijabetičke retinopatije

ADA – Američke smjernice za dijabetes

CNS – središnji živčani sustav

AOM – anti-obesity medications

POMC/CART – proopiomelanocortin/kokain- i amfetamin- regulirana transkripcija

NPY – neuropeptid Y

AgRP – agouti-related peptide

LOCF – Metodu imputacije posljednjeg provedenog promatranja

SUSTAIN – Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes

SCALE – The Safety and Clinical Adiposity Liraglutide evidence

STEP – The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity

PIONEER – Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment

DURATION – Diabetes therapy Utilization: Researchin changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide ONce-weekly

AWARD – Assessment of Weekly AdministRation od dulaglutide in Diabetes

IBT – intenzivna bihevioralna terapija

GetGoal – GLP-1 agonist lixisenatide in paTients with type 2 diabetes for Glycemic cOntrol an sAfety evaLuation

WAT – visceralno bijelo tkivo

BAT – smeđe adipozno tkivo

## 7. LITERATURA

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010, 33 Suppl 1, S62-9.

Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in Therapy*, 2021, 38, 2821-2839.

Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012, 34, 1247-1258.

Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, Trautmann M, Porter L. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96, 1301-10.

Bydureon®, INN-exenatide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 12. 05. 2023.

Byetta®, INN-exenatide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 12. 05. 2023.

Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, 2023, 58, 101882

Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2021, 397, 971-984

Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss

Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015, 314, 687-99.

Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 2008, 372, 1240-50.

Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.*, 2018, 27, 740-756.

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.*, 2006, 3, 153-65.

Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. 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, 1349-57.

Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*, 2012, 35, 1225-31.

Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, Jabbour SA. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016, 4, 1004-1016.

Gao L, Huang H, Zhang L, Zhang N, Fu Y, Zhu D, Bi Y, Feng W. Comparison of Beinaglutide Versus Metformin for Weight Loss in Overweight and Obese Non-diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*, 2022, 130, 358-367.

Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care*, 2011, 34 Suppl 2, S279-84.

Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.*, 2022, 28, 2083-2091.

He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022, 182, 513-519.

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.*, 2017, 389, 1399-1409.

Lee S, Lee DY. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Mar;22(1):15-26.

Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.*, 2016 Apr;18(4):317-32.

Lyxumia®, INN-lixisenatide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 11. 05. 2023.

Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. 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, 1501-9.

Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*, 2011, 54, 10-8.

Ozempic®, INN-semaglutide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 28. 04. 2023.

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.*, 2015, 373, 11-22.

Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, Cheng X, Zhou T, Niemoeller E, Souhami E, Davies M; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*, 2016, 39, 2026-2035.

Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, Bolli GB, Boldrin M, Ratner R, Balena R; T-emerge 2 Study Group. The fate of taspoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial. *Diabetes Care*, 2013, 36, 498-504.

Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, Gerich JE. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*, 2013, 36, 2945-51.

Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021, 325, 1414-1425.

Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138-150.

Rybelsus® INN-semaglutide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 10. 05. 2023.

Saxenda®, INN-liraglutide, Sažetak opisa svojstava lijeka, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda> pristupljeno 10.05.2023.

Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, Liberopoulos E. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones (Athens)*, 2018, 17, 333-350.

Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.*, 2022, 70, 5-13.

Tahrani, A., Barnett, A. & Bailey, C. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* **12**, 566–592 (2016).

Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.*, 2020, 45 Suppl 1, 43-60.

Trulicity®, INN-dulaglutide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 12. 05. 2023.

Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, 2014, 37, 2168-76.

Victoza®, INN-liraglutide, Sažetak opisa svojstava lijeka, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 10. 05. 2023.

Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021, 325, 1403-1413.

Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37, 1443-51.



Waldrop G, Zhong J, Peters M, Rajagopalan S. Incretin-Based Therapy for Diabetes: What a Cardiologist Needs to Know. *J Am Coll Cardiol.*, 2016, 67, 1488-1496.

Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, Zhang HC, Zhang XF. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14, 1085799.

Wegovy®, INN-semaglutide, Sažetak opisa svojstava lijeka <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>, pristupljeno 10. 05. 2023.

Wegovy®, Pending EC decision, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/wegovy-0>, pristupljeno 10. 05. 2023.

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.*, 2021, 384, 989-1002.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Agonisti GLP-1 receptora su lijekovi koji pripadaju skupini mimetika inkretina. Njihov glavni mehanizam djelovanja uključuje stimulaciju sekrecije inzulina kao odgovor na oralni unos glukoze djelujući na  $\beta$ -stanice gušterače te smanjenje lučenja glukagona istovremeno djelujući na  $\alpha$ -stanice gušterače. GLP-1 R su široko rasprostranjeni u organizmu pa tako GLP-1 RA imaju i brojne druge učinke u organizmu, kao npr. smanjenje tjelesne mase jer djeluju na centar za sitost u mozgu. Primarna indikacija GLP-1 RA je liječenje nedovoljno kontrolirane šećerne bolesti tipa 2, a nova indikacija im je dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine kod osoba koje imaju  $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$  s komorbiditetom. Za tu indikaciju registrirani su liraglutid i semaglutid. Kliničke studije pokazuju odlične rezultate u smanjenju tjelesne mase uslijed korištenja liraglutida i semaglutida. Nuspojave koje se javljaju pri primjeni svih GLP-1 RA su mučnina, povraćanje, dijareja i konstipacija. Zabilježeno je i nekoliko slučajeva nuspojava povezanih sa žučnim mjehurom.

GLP-1 receptor agonists are medications that belong to the group of incretin mimetics. Their main mechanism of action involves stimulating insulin secretion in response to oral glucose intake by acting on pancreatic  $\beta$ -cells and reducing glucagon secretion by acting on pancreatic  $\alpha$ -cells. GLP-1 receptors are widely distributed in the body, so GLP-1 receptor agonists also have numerous other effects in the body, such as reducing body weight by acting on the satiety center in the brain. The primary indication for GLP-1 receptor agonists is the treatment of inadequately controlled type 2 diabetes, and their new indication is as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight control in individuals with a body mass index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  or BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  with comorbidity. Liraglutide and semaglutide are registered for this indication. Clinical studies show excellent results in reducing body weight with the use of liraglutide and semaglutide. Common side effects associated with the use of all GLP-1 receptor agonists include nausea, vomiting, diarrhea, and constipation. Several cases of side effects related to the gallbladder have also been reported.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA /  
BASIC DOCUMENTATION CARD

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### GLP-1 AGONISTI U LIJEČENJU PRETILOSTI

Katarina Topić

#### SAŽETAK

Agonisti GLP-1 receptora su lijekovi koji pripadaju skupini mimetika inkretina. Njihov glavni mehanizam djelovanja uključuje stimulaciju sekrecije inzulina kao odgovor na oralni unos glukoze djelujući na  $\beta$ -stanice gušterače te smanjenje lučenja glukagona istovremeno djelujući na  $\alpha$ -stanice gušterače. GLP-1 R su široko rasprostranjeni u organizmu pa tako GLP-1 RA imaju i brojne druge učinke u organizmu, kao npr. smanjenje tjelesne mase jer djeluju na centar za sitost u mozgu. Primarna indikacija GLP-1 RA je liječenje nedovoljno kontrolirane šećerne bolesti tipa 2, a nova indikacija im je dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine kod osoba koje imaju  $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$  s komorbiditetom. Za tu indikaciju registrirani su liraglutid i semaglutid. Kliničke studije pokazuju odlične rezultate u smanjenju tjelesne mase uslijed korištenja liraglutida i semaglutida. Nuspojave koje se javljaju pri primjeni svih GLP-1 RA su mučnina, povraćanje, dijareja i konstipacija. Zabilježeno je i nekoliko slučajeva nuspojava povezanih sa žučnim mjehurom.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 48 stranica, 17 slika, 6 tablica i 48 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: pretilost, GLP-1 agonisti, semaglutid, liraglutid

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Ivana Perković**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2023.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### GLP-1 AGONISTS IN THE TREATMENT OF OBESITY

Katarina Topić

#### SUMMARY

GLP-1 receptor agonists are medications that belong to the group of incretin mimetics. Their main mechanism of action involves stimulating insulin secretion in response to oral glucose intake by acting on pancreatic  $\beta$ -cells and reducing glucagon secretion by acting on pancreatic  $\alpha$ -cells. GLP-1 receptors are widely distributed in the body, so GLP-1 receptor agonists also have numerous other effects in the body, such as reducing body weight by acting on the satiety center in the brain. The primary indication for GLP-1 receptor agonists is the treatment of inadequately controlled type 2 diabetes, and their new indication is as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight control in individuals with a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> or BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> with comorbidity. Liraglutide and semaglutide are registered for this indication. Clinical studies show excellent results in reducing body weight with the use of liraglutide and semaglutide. Common side effects associated with the use of all GLP-1 receptor agonists include nausea, vomiting, diarrhea, and constipation. Several cases of side effects related to the gallbladder have also been reported.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 48 pages, 17 figures, 6 tables and 48 references. Original is in Croatian language.

Keywords: obesity, GLP-1 agonists, semaglutide, liraglutide

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ivana Perković, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2023.

