

# Pleiotropni učinci GLP-1 agonista

---

Rotim, Tea

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:163:045935>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**Tea Rotim**

# **Pleiotropni učinci GLP-1 agonista**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

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

*Želim zahvaliti svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić na ukazanom povjerenju, stručnoj pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji koja je uvijek vjerovala u mene i bila iznimna podrška tijekom cijelog studija. Također, veliko hvala mojim prijateljima koji su bili uz mene i uljepšali mi ovaj period života.*

## Sadržaj:

1.	UVOD.....	5
1.1.	Klasifikacija šećerne bolesti.....	5
1.2.	Dijagnoza šećerne bolesti.....	6
1.3.	Epidemiologija dijabetesa .....	7
1.4.	Patogeneza šećerne bolesti .....	8
1.5.	Terapijski ciljevi u liječenju.....	9
1.6.	Klasifikacija antidijabetika.....	10
1.7.	Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2 .....	13
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	16
3.	MATERIJALI I METODE.....	17
4.	REZULTATI I RASPRAVA.....	18
4.1.	Važnost inkretina.....	18
4.2.	GLP-1 agonisti .....	19
4.2.1.	Farmakokinetika.....	19
4.2.2.	Farmakodinamika.....	20
4.2.3.	Indikacije .....	22
4.2.4.	Kontraindikacije .....	22
4.2.5.	Nuspojave.....	23
4.3.	Pleiotropni učinci .....	23
4.4.	Učinci na tjelesnu masu.....	25
4.5.	Kardiovaskularni učinci .....	28
4.5.1.	Ateroskleroza .....	30
4.5.2.	Krvne žile .....	30
4.5.3.	Krvni tlak.....	31
4.5.4.	Srce.....	31
4.5.5.	Mikrovaskularne komplikacije.....	32
4.6.	Učinci na bubrege.....	33
4.7.	Učinci na jetru .....	36
4.7.1.	Lipidni profil .....	38
4.8.	Učinci na živčani sustav.....	39
4.8.1.	Alzheimerova bolest.....	39
4.8.2.	Parkinsonova bolest.....	40
4.9.	Mogućnosti za dodatni razvoj GLP-1 agonista .....	42
4.9.1.	Šećerna bolest tipa 1 .....	42

4.9.2. Predijabetes .....	42
5. ZAKLJUČCI.....	44
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	46
7. LITERATURA.....	48
8. SAŽETAK/SUMMARY.....	53
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA /_BASIC DOCUMENTATION CARD	

## 1. UVOD

Dijabetes mellitus (šećerna bolest) je kronična metabolička bolest koju obilježava povišena koncentracija glukoze u krvi (hiperglikemija), zbog nedostatnoga lučenja inzulina iz gušterače ili otpornosti perifernih organa na djelovanje inzulina (<https://www.enciklopedija.hr>).

Rani simptomi su povezani s hiperglikemijom i uključuju polidipsiju, polifagiju, poliuriju te zamućenje vida. Budući da je dijabetes kronična bolest s kompleksnom patogenezom i heterogenom kliničkom manifestacijom, podložna je progresiji. Nedovoljno kontrolirana bolest može dovesti do komplikacija koje podrazumijevaju mikrovaskularne i makrovaskularne poremećaje. U mikrovaskularne poremećaje ubrajamo retinopatiju, poremećaj u radu živčanog sustava u obliku periferne neuropatije i komplikacije vezane uz bubrege koje mogu dovesti do nefropatije te potencijalno do zatajenja bubrega (Banday i sur., 2020). Od makrovaskularnih komplikacija javlja se ateroskleroza koja može dovesti do angine pectoris, infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara ili periferne aterosklerotske bolesti (<https://www.msmanuals.com>).

### 1.1. Klasifikacija šećerne bolesti

Trenutno korištena klasifikacija dijabetesa koja pomaže u kliničkoj procjeni bolesti i odlučivanju o potrebnoj terapiji temelji se na etiologiji i patogenezu bolesti, te se dijeli u četiri kategorije: tip 1, tip 2, drugi tipovi šećerne bolesti i gestacijski dijabetes (Katzung, 2018).

#### **Dijabetes mellitus tip 1**

Za dijabetes mellitus tipa 1 (ranije poznat pod nazivom o inzulinu ovisan tip) karakterističan je izostanak sekrecije inzulina zbog autoimunog uništenja beta stanica Langerhansovih otočića gušterače, što može biti potaknuto različitim okolišnim čimbenicima uz genetsku predispoziciju (<https://www.msmanuals.com>). Etiološki gledano dijabetes tipa 1 može se podijeliti na imunosni, koji je najčešći oblik, te idiopatski. Sama bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, no najčešće započinje u dječjoj i adolescentskoj dobi (Katzung, 2018.).

#### **Dijabetes mellitus tip 2**

Dijabetes mellitus tip 2 karakterizira neosjetljivost perifernih tkiva (skeletalnih mišića, srčanog mišića i masnog tkiva) na djelovanje inzulina. Iako beta stanice gušterače stvaraju inzulin, on nije dovoljan za svladavanje nastale rezistencije, stoga je koncentracija glukoze u krvi povišena.

To je najčešći tip bolesti i javlja se u preko 90% oboljelih (Katzung, 2018.). Bolest se većinom javlja u odrasloj dobi te starenjem postaje sve češća, no u posljednje vrijeme sve veća je pojavnost i u dječjoj dobi uslijed epidemije pretilosti. Pretilost je jedan od najvažnijih čimbenika koji dovode do inzulinske rezistencije te osim što uključuje i moguću genetsku komponentu, ona je uvelike odraz stila života, načina prehrane i nedostatka tjelovježbe (<https://www.msmanuals.com>).

Prekomjerna akumulacija masnog tkiva povećava inzulinsku rezistenciju što pogoršava regulaciju glikemije i iziskuje intenziviranje terapije. Kod bolesnika sa ŠBT2 vrlo je važno posvetiti pozornost i pridruženim bolestima kao što su debljina, hipertenzija i dislipidemija (Cvek i sur., 2019).

**Gestacijski dijabetes** se definira kao dijabetes dijagnosticiran u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, a koji nije bio prepoznat prije trudnoće.

**Drugi specifični tipovi** šećerne bolesti uključuju monogenske dijabetičke sindrome kao što su neonatalni dijabetes i adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (engl. *MODY*, maturity-onset diabetes of the young), bolesti egzokrine funkcije gušterače (poput cistične fibroze i pankreatitisa), te dijabetes induciran lijekovima ili kemikalijama (American Diabetes Association, 2020).

## 1.2. Dijagnoza šećerne bolesti

Dijagnoza šećerne bolesti temelji se na izmjerenom udjelu glukoze u plazmi, bilo vrijednosti glukoze natašte ili 2h postprandijalno uz oralni test tolerancije na glukozu (OGGT) ili uzimajući kao kriterij glikirani hemoglobin (HbA1c). Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti navedeni su u Tablici 1.

Jednaki testovi mogu se koristiti za provjeru i dijagnosticiranje dijabetesa te za otkrivanje osoba s predijabetesom. Ako su vrijednosti glukoze u krvi veće od normalnih, ali manje od razina prema kojima se dijagnosticira šećerna bolest (između 5,6 i 7 mmol/L natašte ili između 7,8 i 11,1 mmol/L nakon 2 sata u OGGT-u), u tom se slučaju postavlja dijagnoza poremećene tolerancije glukoze odnosno predijabetesa. Dijabetes se može identificirati u bilo kojem od brojnih kliničkih scenarija - kod naizgled niskorizičnih pojedinaca koji slučajno imaju testiranje glukoze, kod osoba testiranih na temelju procjene rizika od dijabetesa i kod simptomatskih bolesnika (American Diabetes Association, 2020).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji šećerne bolesti i oštećene glukoregulacije (prilagođeno iz (American Diabetes Association, 2020 i <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr> ))

PRETRAGA	NORMALA	POREMEĆENA GLUKOREGULACIJA	DIJABETES
FPG	< 5.6	5.6 – 6.9	≥ 7.0
OGTT	< 7.8	7.8 – 11.0	≥ 11.1
HbA1c (%)	< 5.7	5.7 – 6.4	≥ 6.5%

*FPG = glikemija natašte; OGTT = test oralnog opterećenja glukozom, glikemija nakon 2 h; GUP = glikemija u bilo kojem slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obrok). Navedene vrijednosti odnose se na razine glukoze u plazmi u mmol/L. HbA1c = vrijednost glikiranog hemoglobina (udio; mmol/mol Hb)*

### 1.3. Epidemiologija dijabetesa

Prema informacijama atlasa Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) trenutačno je 537 milijuna oboljelih od dijabetesa (između 20 i 79 godina) u svijetu – gotovo 1 od 10 osoba. Previđa se kontinuirani globalni porast prevalencije dijabetesa na 643 milijuna do 2030. te 783 milijuna oboljelih do 2045. godine što dokazuje da predstavlja uistinu veliki javnozdravstveni problem, uz zastrašujući podatak da je u 2021. godini bio uzrokom 6,7 milijuna smrti, odnosno jednom svakih 5 sekundi. Osim što je izazov u očuvanju zdravlja i kvalitete života pojedinaca, bolest predstavlja i veliki trošak javnog zdravstva koji je također u kontinuiranom porastu, primjerice u SAD-u za 316% tijekom posljednjih 15 godina.

Kao i u čitavoj Europi, u kojoj je procijenjeno trenutno 61 milijun odraslih osoba s dijabetesom, a očekuje se porast od 13%, odnosno do 69 milijuna do 2045.godine, u Hrvatskoj je također zamijećen porast prevalencije dijabetesa tijekom proteklih godina: 2000-te godine procijenjeno je 174,1 na 1000 osoba s dijabetesom, 2011-te na 218,8 na 1000 osoba, a 2021-ve 212,7 na 1000 osoba (<https://diabetesatlas.org>). U Republici Hrvatskoj je, prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH), u 2021. godini registrirano 327.785 osoba s dijagnozom šećerne bolesti.

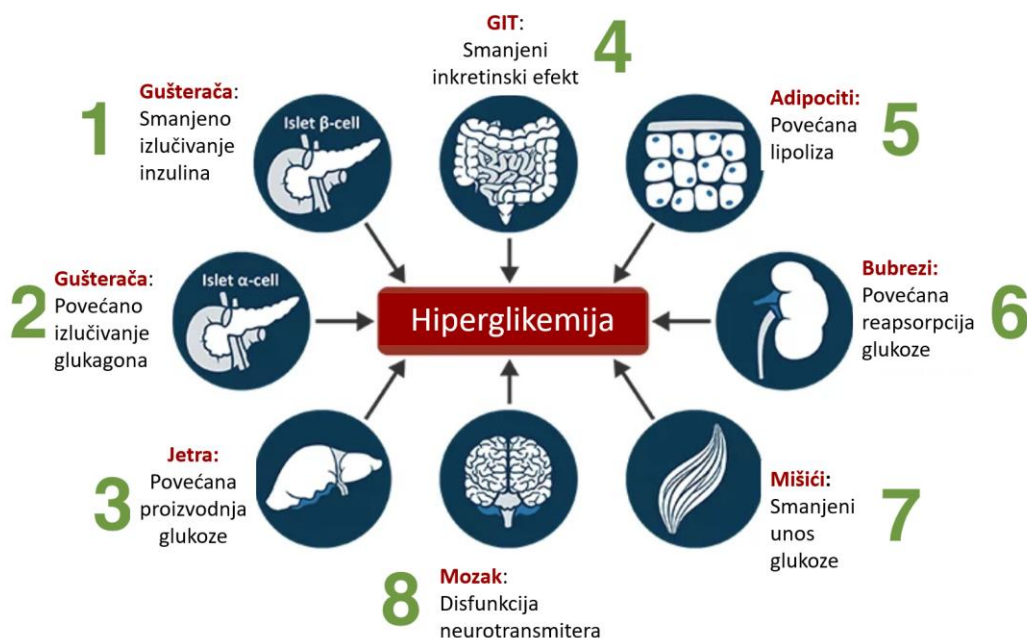


## 1.4. Patogeneza šećerne bolesti

ŠBT1 pojavljuje se zbog autoimunog razaranja beta stanica Langerhansovih otočića gušterače, vjerojatno uslijed djelovanja okolišnih čimbenika kod osoba s genetskim predispozicijama, što dovodi do insuficijencije i potpunog prestanka lučenja inzulina, dok je ŠBT2 obilježena neosjetljivošću inzulinskih receptora na staničnoj membrani perifernih tkiva (skeletni mišići, srčani mišić i masno tkivo) na vezanje inzulina.

S obzirom da su najveće potrebe za inzulinom nakon obroka, najprije se javlja smanjeno podnošenje glukoze postprandijalno što se očituje prekomjernim porastom razine glukoze u krvi nakon obroka, a kasnije zbog nedostatka inzulina počinje i povećano stvaranje i otpuštanje glukoze iz jetre što dovodi i do porasta glikemije natašte. Zbog oštećene sekretorne funkcije beta stanica razina inzulina više nije dovoljna za uspostavljanje normoglikemije i u konačnici nastaje trajna hiperglikemija. Također je poremećeno lučenje ili djelovanje inkretina, crijevnih hormona koji se luče u prisutnosti hrane u probavnom sustavu. Vezanjem na receptorska mjesta na alfa i beta stanicama gušterače i stanicama drugih tkiva inkretini uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Nadalje, u proksimalnim tubulima bubrega osoba sa ŠBT2 povećana je ekspresija kotransportera natrija i glukoze 2 (SGLT2), čime se povećava bubrežna reapsorpcija glukoze što također pridonosi hiperglikemiji. Jedan od uzroka povećane ekspresije SGLT-proteina je i sama hiperglikemija. Ove promjene se uz inzulinsku rezistenciju postupno razvijaju godinama (Cvek i sur., 2019).

Do dijabetesa dolazi kada organizam ne može proizvesti dovoljno hormona inzulina ili učinkovito koristiti proizvedeni inzulin, što je definirano kao inzulinska rezistencija. Predijabetes, izraz koji se koristi za opisivanje povišene razine glukoze koja je previsoka da bi se smatrala normalnom, ali koja ne zadovoljava kriterije za dijabetes. Osobe s predijabetesom imaju povećan rizik od razvoja ŠBT2 i s njom povezanih komplikacija. DeFronzo je 2009. opisao the 'ominous octet': osam ključnih nedostataka koji doprinose patofiziologiji ŠBT2, kako je prikazano na Slici 2. (Cornell, 2020).



Slika 1. „Prijeteći oktet“: 8 ključnih nedostataka patofiziologije ŠBT2 (preuzeto i prilagođeno iz (<https://education.steady.health>))

## 1.5. Terapijski ciljevi u liječenju

Osobe oboljele od šećerne bolesti izložene su povećanom riziku od razvoja brojnih ozbiljnih zdravstvenih problema. Dugotrajno povišene vrijednosti glukoze u plazmi uzrokuju oštećenja i poremećaj funkcije krvnih žila, srca, očiju, bubrega i živaca. Osim toga, osobe oboljele od dijabetesa sklonije su bakterijskim i gljivičnim infekcijama.

Iz tog razloga najvažniji terapijski cilj je održavanje uredne glikemije, a time i sprječavanje nastanka kroničnih komplikacija bolesti. Zlatni standard za procjenu uspješnosti kontrole glikemije je glikirani hemoglobin (HbA1c) koji služi za praćenje višemjesečne glikemije bolesnika, ali i kao prognostički faktor za razvoj dijabetičkih komplikacija. Velike kliničke studije pokazale su kako je vjerojatnost nastanka komplikacija značajno niža ako se vrijednost glikiranog hemoglobina održava nižom od 7,0%. Međutim, svakom bolesniku valja pristupiti individualno: primjerice u starijoj populaciji, u djece te u pojedinaca s vrlo dugim trajanjem bolesti ciljne vrijednosti mogu biti više; do 7% (u nekim slučajevima čak i 7,5%).

Terapija ŠBT1 prvenstveno je usmjerena na održavanje dobre glikemije, dok je u bolesnika sa ŠBT2 potrebno dodatno posvetiti pažnju liječenju komorbiditeta poput debljine, hipertenzije i dislipidemije. Terapijske ciljeve i farmakološki pristup liječenju treba prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir njegovu životnu dob, ostale komorbiditete, rizik od razvijanja mikro-

i makrovaskularnih komplikacija bolesti te hipoglikemije, trajanje bolesti i njezinu promjenjivu prirodu, očekivani životni vijek i socioekonomski status bolesnika uz cijenu lijekova. Također, kako bi se postigao optimalni ishod liječenja važno je prepoznati i iskoristiti specifične karakteristike svakog lijeka, međutim treba voditi računa i o sigurnosnom profilu pojedine skupine lijekova, koji je određen mehanizmom djelovanja i/ili drugim potencijalnim učincima lijeka (Cvek i sur., 2019).

## 1.6. Klasifikacija antidijabetika

Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 mogu se svrstati u nekoliko skupina ovisno o mehanizmima svog djelovanja:

- (1) lijekovi koji se vežu za receptor sulfonilureje i stimuliraju sekreciju inzulina (derivati sulfonilureja, meglitinidi, derivati D-fenilalanina);
- (2) lijekovi koji snižavaju razinu glukoze svojim djelovanjem na jetru, mišiće i masno tkivo (bigvanidi, tiazolidindioni);
- (3) lijekovi koji primarno usporavaju apsorpciju glukoze u crijevima (inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze);
- (4) lijekovi koji oponašaju učinak inkretina ili produljuju njegovo djelovanje (agonisti receptora za GLP-1, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 [DPP-4]);
- (5) lijekovi koji inhibiraju reapsorpciju glukoze u bubrezima (inhibitor kotransportera natrija i glukoze [SGLT]) (Katzung 2018.).

**Bigvanidi (metformin)** smanjuju razinu glukoze u krvi djelovanjem preko AMPK čime smanjuju ekspresiju gena za enzime uključene u glukoneogenezu i lipogenezu u jetri. U mišićnim stanicama djeluju povećanjem osjetljivosti na inzulin, pospješuju ulazak i iskorištenje glukoze u stanici. Prednosti metformina su smanjenje kardiovaskularnog rizika, smanjenje tjelesne težine, povoljan utjecaj na lipide i činjenica da ne uzrokuje hipoglikemiju dok se koristi kao monoterapija (Feingold, 2022).

Metformin je izrazito koristan jer se može kombinirati i s drugim antidijabeticima, uključujući inzulin. Osim u odraslih pacijenata indiciran je i za liječenje ŠBT2 u djece (iznad 10 godina starosti), predijabetesa (jer odgađa nastup ŠBT2) te sindroma policističnih jajnika (PCOS) (Cvek i sur., 2019).

Nuspojave su kod metformina česte, većinom gastrointestinalne, ali uglavnom prolazne, a budući da su ovisne o dozi, pri uvođenju lijeka preporuča se postupno povećanje doze.

Metformin rijetko može inducirati poremećaj apsorpcije vitamina B12 te ponekad može izazvati laktacidozu, pogotovo u prisutnosti hipoksije tkiva kad je povećana proizvodnja mliječne kiseline i u uvjetima zatajenja bubrega zbog čega je u takvom stanju kontraindiciran (Katzung, 2018.).

**Tiazolidindioni (glitazoni)** su agonisti PPAR- $\gamma$  receptora (engl. *peroxysome proliferator-activated receptor gamma*) koji se nalaze u jezgrama stanica masnog, mišićnog tkiva te stanicama jetre. Ti receptori sudjeluju u regulaciji transkripcije gena važnih za metabolizam lipida i glukoze, prijenosu signala potaknutog inzulinom, te diferencijaciji adipocita i drugih stanica (Katzung, 2018.). Ovi lijekovi svojim djelovanjem povećavaju osjetljivost mišića, masnog tkiva i jetre na inzulin te smanjuju glukoneogenezu u jetri. Povoljni su zbog svog snažnog hipoglikemijskog učinka bez povećanja rizika od razvoja hipoglikemije (Cvek i sur., 2019).

Trenutno su dostupna dva tiazolidindiona, pioglitazon i rosiglitazon, no u Europi je rosiglitazon povučen s tržišta uslijed sigurnosnih pitanja i uznemirujućih pretpostavki da povećava kardiovaskularni rizik (Katzung, 2018.). Međutim, pioglitazon se pokazao povoljnim u smanjenju kardiovaskularnog rizika svojim brojnim mehanizmima jer smanjuje visceralnu pretilost, pospješuje funkcije endotela, snižava krvni tlak, poboljšava lipidni profil i smanjuje upalu. S druge strane, kao i povučeni roziglitazon, pioglitazon uzrokuje brojne štetne učinke poput edema, kongestivnog zatajenja srca i povećanja tjelesne mase, što u konačnici ograničava njihovu uporabu (Feingold, 2022).

**Derivati sulfoniluree i glinidi (repaglinid, nateglinid)** djeluju kao sekretagozi inzulina jer stimuliraju otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače neovisno o glukozi. Kako je temelj njihovog djelovanja postojanje očuvanih  $\beta$ -stanica, uslijed progresije bolesti, odnosno pogoršanja disfunkcije  $\beta$ -stanica, njihov učinak s vremenom slabi (Rahelić i sur., 2016). Usprkos činjenici da su najpotentniji lijekovi u snižavanju glikemije od svih oralnih hipoglikemika, slabljenje njihova učinka nastupa znatno brže nego primjenom drugih lijekova (Katzung, 2018.).

Njihov glavni učinak se odvija uslijed vezanja na kalijeve kanale ovisne o ATP-u na  $\beta$ -stanicama zbog čega se ti kanali zatvaraju, omogućava se depolarizacija stanice, posljedično se otvaraju kalcijevi kanali i dolazi do povećane sekrecije inzulina. Budući da se to događa neovisno o koncentraciji glukoze u plazmi, primjenom derivata sulfonilureje postoji mogućnost nastanka hipoglikemije čemu dodatno može pridonijeti i njihov relativno dugi poluvijek

eliminacije. Primjenom kroz duže razdoblje, ovi lijekovi uzrokuju povećanje tjelesne mase, a poglavito nakupljanje visceralnog masnog tkiva što povećava inzulinsku rezistenciju, negativno utječe na druge čimbenike rizika (npr. lipidni profil), dovodi do povišenog arterijskog tlaka i znatnog porasta kardiovaskularnog rizika (Cvek i sur., 2019).

**Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze (akarboza)** inhibiraju enzime  $\alpha$ -glukozidaze u crijevima čime usporavaju razgradnju i apsorpciju škroba i disaharida i posljedično smanjuju porast glukoze u krvi nakon obroka. Nerazgrađeni disaharidi u debelom crijevu fermentiraju u kratkolančane masne kiseline, otpuštajući pritom plin, čime uzrokuju izražene nuspojave kao što su nadutost, proljev i abdominalna bol. Zbog svojih istaknutih gastrointestinalnih učinaka te slabije potentnosti u snižavanju hiperglikemije ovi se lijekovi rijetko prepisuju (Katzung, 2018.).

**Agonisti GLP-1-receptora** su lijekovi koji djeluju kao inkretinomimetici. Inkretini su endogeni regulatorni peptidi (od engl. *IN*testine *se*CRETion *IN*sulin) odnosno, crijevni hormoni koje endokrine stanice probavnog sustava izlučuju u najvećoj mjeri nakon obroka. Povišenjem koncentracije glukoze u krvi, oni povećavaju biosintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz  $\beta$ -stanica gušterače preko unutarstaničnih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP te na taj način sudjeluju u fiziološkoj regulaciji glikemije. Inkretini od najznačajnijeg utjecaja su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozu ovisan inzulotropni polipeptid (GIP) (Cvek i sur., 2019).

Agonisti GLP-1 receptora omogućuju sekreciju inzulina ovisnu o glukozu, povećavajući razinu cAMP-a, što osigurava oslobađanje inzulina samo u prisutnosti povišene koncentracije glukoze i smanjuje rizik od hipoglikemije. Također, potenciraju o glukozu ovisnu sekreciju glukagona koja isto pridonosi sniženju glikemijske vrijednosti. Rizik od hipoglikemije je povećan ukoliko se kombiniraju s inzulinskim sekretagogima.

Dugodjelujući GLP-1 agonisti učinkovitije snižavaju razinu glukoze natašte od onih kratkodjelujućih. Međutim, kratkodjelujući snižavaju postprandijalnu glukozu u većoj mjeri od dugodjelujućih. Također, odgađaju pražnjenje želuca što rezultira smanjenjem postprandijalne razine glukoze i izaziva sitost te posljedično smanjuje unos hrane i doprinosi gubitku tjelesne mase.

Najčešće nuspojave GLP-1 agonista su mučnina, povraćanje i proljev, iako se one s vremenom smanjuju (Feingold, 2022).

**Inhibitori dipeptidil-peptidaze 4** sprječavaju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP koji fiziološki bivaju vrlo brzo razgrađeni ubikvitarnim enzimom DPP-4 i ostalim serinskim proteazama. To za posljedicu ima veću bioraspoloživost aktivnih inkretina te otpuštanje inzulina i smanjenje koncentracije glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. Većina učinaka koji proizlaze iz liječenja DPP4-inhibitorima pripisuje se povećanju razine GLP-1. Oni ne prolaze krvno – moždanu barijeru, stoga ne postižu direktan učinak na sitost niti ne djeluju na gastrično pražnjenje kao što je slučaj kod agonista GLP-1-receptora. Njihova prednost u terapiji dijabetesa leži u neutralnom utjecaju na tjelesnu masu (ne dovode do njezinog porasta) i vrlo niskom riziku od razvoja hipoglikemije kada se primjenjuju kao monoterapija (Röhrborn i sur., 2015).

Smatraju se sigurnim lijekovima s malobrojnim i blagim nuspojavama, najčešće gastrointestinalnog podrijetla, te se dobro podnose (Feingold, 2022).

**SGLT-2-inhibitori (gliflozini)** inhibiraju SGLT2 transportere u proksimalnom tubulu bubrega, odnosno suprijenosnike za Na i glukozu, koji su odgovorni za reapsorpciju oko 90% filtrirane glukoze. To rezultira glukozurijom, a količina glukoze eliminirane urinom može varirati ovisno o bubrežnoj funkciji i stupnju hiperglikemije. Smanjena funkcija bubrega znači smanjenu mogućnost eliminacije glukoze, dok povišene razine glukoze u krvi iziskuju veću stopu filtracije i veću eliminaciju glukoze. Sposobnost SGLT2 inhibitora da snize razinu glukoze u krvi ne ovisi o djelovanju inzulina, stoga na nju ne utječe razina inzulina niti inzulinska rezistencija. Kao monoterapija imaju nizak rizik od izazivanja hipoglikemije, no u kombinacijama s inzulinom ili sulfonilurejama mogu potencirati razvoj iste (Feingold, 2022). Prednosti njihovog diuretskog učinka su u tome što dolazi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, što umanjuje rizik od makrovaskularnih komplikacija, a povećano izlučivanje glukoze urinom rezultira gubitkom energije i smanjenjem tjelesne mase. Klinička ispitivanja potvrđuju njihovu visoku djelotvornost i podnošljivost u liječenju ŠBT2, i to neovisno o trajanju bolesti i funkciji  $\beta$ -stanica gušterače (Rahelić i sur., 2016).

## 1.7. Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2

Prema aktualnim smjernicama liječenja ŠBT2, ukoliko nefarmakološke mjere nisu dovoljne za održavanje glikemije, pod kojima se podrazumijeva promjena životnih navika, odnosno primjerena prehrana, tjelovježba i redukcija tjelesne mase, uvode se hipoglikemijski lijekovi. U prvoj liniji daje se metformin, osim ako je kontraindiciran – u tom slučaju odabire se neki

drugi oralni ili ostali neinzulinski hipoglikemik u skladu s individualnim potrebama i karakteristikama oboljele osobe. U slučaju da se metformin vrlo loše podnosi, može se razmotriti primjena metformina u formulaciji s produljenim oslobađanjem. U novodijagnosticiranih oboljelih osoba valja uzeti u obzir početne vrijednosti HbA1c kao okvir za odabir terapije primjerenog intenziteta. Kao vremenski interval za odluku o intenziviranju liječenja uzima se 3 mjeseca. Ako uz liječenje jednim oralnim hipoglikemikom u punoj dozi nije postignuta ciljna vrijednost HbA1c, preporučuje se dodati drugi oralni hipoglikemik (s komplementarnim mehanizmom djelovanja), agonist GLP-1-receptora ili inzulin. Ukoliko se ni dvojnomo terapijom ne uspijeva postići željena vrijednost glikemije, predlaže se zamjena nekog od dosadašnjih lijekova lijekom drugom mehanizma djelovanja, odnosno dodavanje još jednog (trećeg) hipoglikemika ili inzulina.

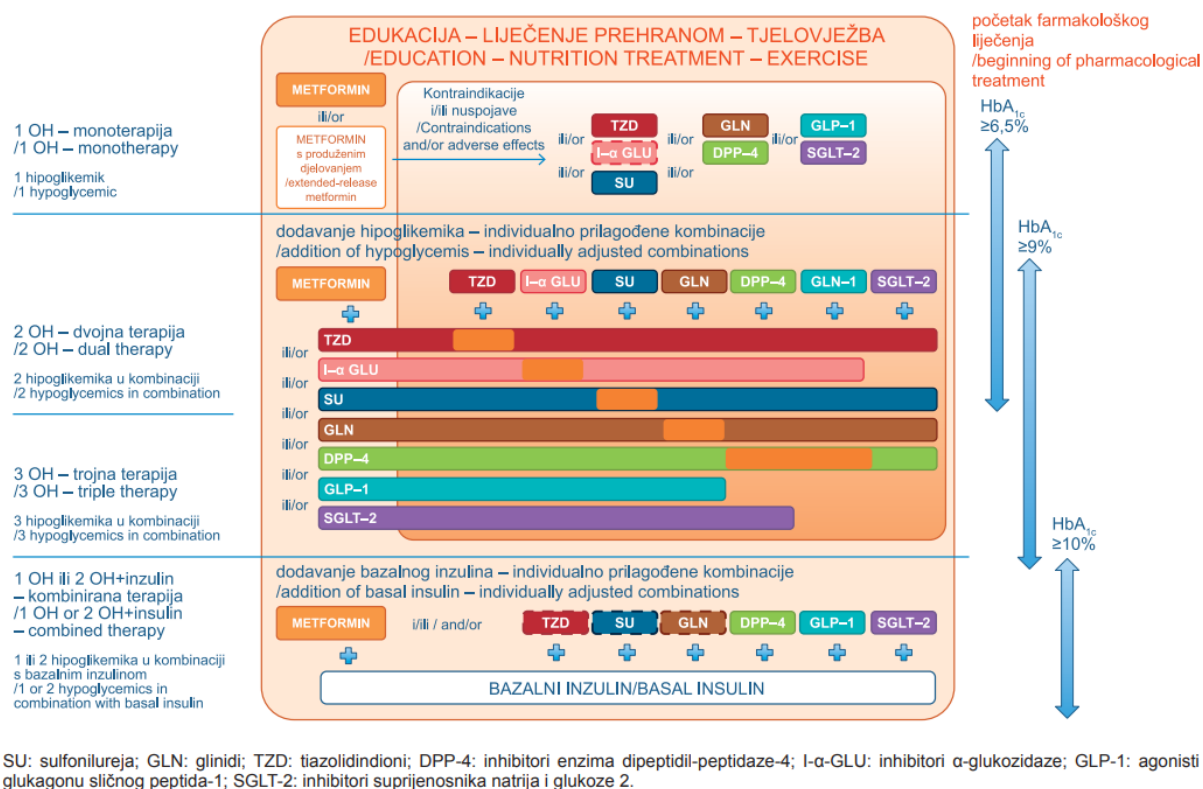
U svakom slučaju vrlo je važno razmotriti sve parametre koji utječu na uspješnost liječenja; utjecaj drugih lijekova radi procjene rizika od nuspojava i interakcija, učinkovitost samog antidijabetika s obzirom na ostalu terapiju i komorbiditete pacijenta, socioekonomski status pacijenta zbog cijene terapije i suradljivost pacijenta koja se smanjuje povećanjem navedenih čimbenika.

Novodijagnosticiranim bolesnicima kojima je utvrđena visoka vrijednost glikiranog hemoglobina ( $\text{HbA1c} \geq 9\%$ ) valja razmotriti uvođenje dvojne terapije oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima.

Preporuke su za moguće uvođenje inzulinske terapije, kod novodijagnosticiranih osoba s vrlo visokim vrijednostima glukoze u plazmi ( $\geq 16 \text{ mmol/L}$ ) ili HbA1c ( $\geq 10\%$ ) ili kod oboljelih osoba koje ne postižu ciljne vrijednosti HbA1c zbog progresivnosti same bolesti.

Osobama prekomjerne tjelesne mase koje ne postižu ciljne vrijednosti glikemije prethodno danom kombinacijom oralnih hipoglikemika niti u kombinaciji s bazalnim inzulinom preporučuje se uvesti agonist GLP-1-receptora.

Za oboljele s urednom glikemijom natašte, a visokim vrijednostima HbA1c predlaže se intenziviranje liječenja inzulinom dodavanjem brzodjelujućih inzulinskih analoga. No, u slučaju da se ni uz dodani agonist GLP-1-receptora ili jednu dozu brzodjelujućeg inzulina uz bazalni inzulin ne postiže terapijski cilj, primjenjuje se idući korak u intenziviranju terapije, tzv. bazal-bolus shema. Bazalni inzulin se uzima natašte (doza se titrira prema vrijednosti glikemije), a bolusi brzodjelujućeg inzulina prije obroka ili večernja doza prije spavanja (Rahelić i sur., 2016).



Slika 2. Shematski prikaz farmakološkog pristupa u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (preuzeto iz Rahelić i sur., (2016))



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Dijabetes predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem s kojim se suočava cijeli svijet i upravo zato je istraživanje lijekova u tom području u velikom porastu. Zbog svoje promjenjive prirode i činjenice da utječe na cijeli metabolizam, bolest jako utječe na kvalitetu života pojedinca jer iziskuje kontinuirano liječenje i kontrolu simptoma te ukoliko se ono ne odvija u potrebnoj mjeri vrlo lako dolazi do razvoja novih komorbiditeta.

Vrlo je važno prepoznati i istražiti sve učinke nekog lijeka, bilo željene, bilo neželjene, kako bi se terapija za svakog pacijenta mogla individualizirati i optimalno iskoristiti. GLP-1 agonisti kao skupina lijekova, iako su na tržištu već desetak godina, i dalje se smatraju novijim lijekovima te se njihov potencijal još u velikoj mjeri istražuje. Ono što možda u početku njihovog otkrića nije bilo primijećeno ili pretpostavljeno, jesu brojni pleiotropni učinci kojima oni doprinose, ne samo sniženju glikemije, koje je primarni cilj ove skupine lijekova, već i smanjenju pratećih stanja koja su vrlo česta kod ŠBT2.

Cilj ovog rada je predstaviti njihovo djelovanje i prikazati druge pleiotropne učinke koji im daju na važnosti i nude veliki terapijski potencijal u liječenju ŠBT2 i popratnih komorbiditeta te drugih bolesti i stanja za koja još nisu indicirani.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korištena je stručna literatura iz područja farmakologije, endokrinologije, patofiziologije i kliničke farmacije. Pretraživanje znanstvenih radova i članaka vršilo se u bibliografskim bazama kao što su PubMed, Science Direct i Elsevier pomoću ključnih pojmova: *pharmacotherapy in T2DM, antidiabetic drugs, pleiotropic effects of antidiabetics, GLP-1-agonists, glp-1-agonists beyond diabetes cardiovascular benefits of glp-1-agonists, glp-1-agonists and obesity / liver effects / renal effects / nervous system*. Pri izradi rada korišten je program Microsoft Office Word.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Važnost inkretina

Inkretinski učinak definira se kao povećanje sekrecije inzulina nakon p.o. unosa glukoze u usporedbi sa sekrecijom inzulina nakon izoglikemijske i.v. infuzije glukoze kad oba rezultiraju jednakim vrijednostima glukoze u plazmi. U zdravih osoba inkretinski je učinak odgovoran za do 70% izlučenog inzulina nakon p.o unosa glukoze, zbog čega se smatra i jednim od najvažnijih čimbenika u postprandijalnoj regulaciji glikemije. Inkretinima se nazivaju peptidni hormoni gastrointestinalnog podrijetla, od kojih najveći značaj imaju glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozu ovisan inzulintropni polipeptid (GIP).

GLP-1 izlučuju intestinalne L-stanice čiji broj raste od dvanaesnika prema debelom crijevu. Već nekoliko minuta nakon unosa hranjivih tvari u organizam dolazi do porasta koncentracije GLP-1 kao odgovor na neurohormonalne signale i prisustvo hrane u crijevima, no samo 10-15% otpuštenog GLP-1 ulazi u sistemsku cirkulaciju zbog lokalne razgradnje DPP-4 enzimom i daljnje razgradnje u jetri. Ovako brza razgradnja enzimom odgovorna je za kratko poluvrijeme života egzogeno primijenjenog GLP-1, koje iznosi oko 1-2 min (Andersen i sur., 2018).

U terapijske se svrhe tom problemu pristupilo na dva načina; razvijeni su GLP-1 agonisti - metabolički stabilni analozi ili derivati GLP-1 koji nisu podložni istoj enzimskoj razgradnji ili bubrežnom klirensu, a drugi je pristup razvoj inhibitora DPP-4 i produljeno djelovanje endogenog GLP-1 i GIP (Katzung, 2018.).

Shematski je inkretinski učinak i glavni mehanizam djelovanja GLP-1 agonista na sniženje hiperglikemije prikazan na Slici 3.

Fiziološki GLP-1 svoje učinke postiže vezanjem na specifične GLP-1 receptore koji su rasprostranjeni u brojnim tkivima, uključujući gušteraču, srce, bubrege, pluća, adipozno tkivo, glatke mišiće te specifične jezgre u središnjem živčanom sustavu. Upravo ta široka rasprostranjenost receptora upućuje na činjenicu da GLP-1 uspostavlja dodatne učinke u organizmu osim što sudjeluje u regulaciji metabolizma glukoze (Andersen i sur., 2018).

U pacijenata sa ŠBT2 primijećeno je značajno smanjenje inkretinskog efekta, ali bez smanjenja postprandijalne razine GLP-1 i GIP u krvi, stoga se smanjeni učinak inkretina može tumačiti kao posljedica smanjenja funkcije beta-stanica i rezistencije na učinke GLP-1 i GIP. Infuzija GIP-a ima vrlo nizak stupanj odgovora na izlučivanje inzulina u bolesnika sa ŠBT2 (zbog rezistencije na učinak GIP-a), dok primjena GLP-1 može potaknuti sekreciju inzulina, međutim odgovor je smanjen u bolesnika sa ŠBT2 u usporedbi sa zdravim osobama vjerojatno zbog

smanjene funkcije beta stanica. Postizanje uredne normoglikemije pojačanim inzulinskim režimima poboljšalo je odaziv beta stanica na egzogeni GIP i GLP-1, iako je porast izlučivanja inzulina još uvijek bio znatno niži nego kod osoba bez dijabetesa. Smanjeni učinak inkretina u bolesnika sa ŠBT2 javlja se nakon utvrđivanja dijagnoze dijabetesa, što pokazuje da je ta pojava posljedica dijabetičkog stanja, a ne uzrok dijabetesa (Feingold, 2022).

## 4.2. GLP-1 agonisti

### 4.2.1. Farmakokinetika

Trenutno postojeći GLP-1 agonisti uključuju 2 tipa: polipeptidni i ne-polipeptidni, a mogu se podijeliti prema sličnostima u aminokiselinskom slijedu na derivate GLP-1 i derivate eksendina-4. Eksendin-4 je izvorno izoliran iz sline guštera *Heloderma suspectum* te je samo 53% strukture homologno s izvornim GLP-1, ali aktivira GLP-1R jednakom potentnošću kao i fiziološki GLP-1, uz to je i otporan na razgradnju DPP4 zahvaljujući glicinu umjesto alanina na položaju dva (mjesto cijepanja DPP-4) (Katzung, 2018.).

Na tržištu Republike Hrvatske dostupno je 5 lijekova čije su farmakokinetičke karakteristike opisane u Tablici 2. Ovi lijekovi se primjenjuju subkutanom injekcijama, osim semaglutida koji postoji i u obliku tableta za oralnu primjenu ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

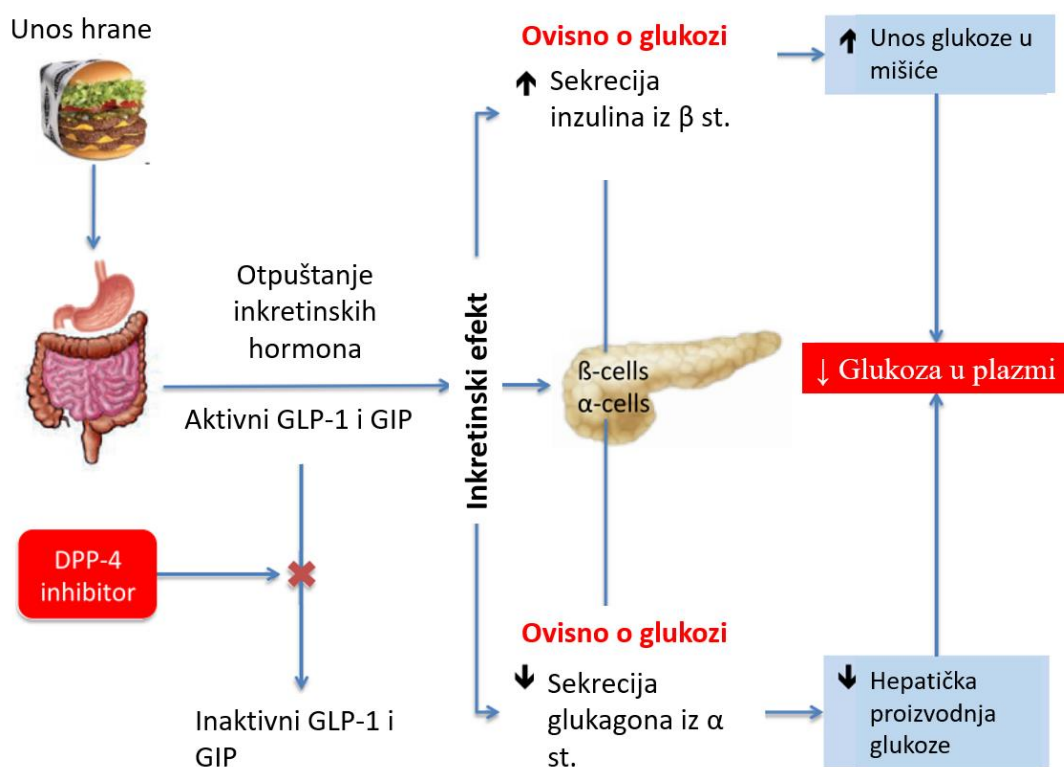
Tablica 2. Farmakokinetičke karakteristike GLP-1 agonista (preuzeto i prilagođeno iz (Andersen i sur., 2018))

Lijek	Zaštićeno ime lijeka	Godina odobrenja		Struktura na kojoj je lijek utemeljen	Primjena	Doza	Poluvrijeme	Eliminacija
		FDA	EMA					
<i>Kratkodjelujući GLP1RAs</i>								
Eksenatid	Byvetta	2005	2006	Exendin 4	2x dnevno	5–10 µg	2.4h	Uglavnom bubregom
Liksisenatid	Lyxumia	2016	2013	Exendin 4	1x dnevno	10–20 µg	3h	Uglavnom bubregom
<i>Dugodjelujući GLP1RAs</i>								
Liraglutid	Saxenda, Victoza	2010	2009	GLP1	1x dnevno	0.6–1.8 mg	13h	Peptidazama, bubregom (6%) i fecesom (5%)
Dulaglutid	Trulicity	2014	2014	GLP1	1x tjedno	0.75–1.5 mg	4.7 dana	Peptidazama i bubregom

Semaglutid	Ozempic, Wegovy	2017	2019	GLP1	1x tjedno	0.5–1.0 mg	165h	Peptidazama i bubregom
Semaglutid p.o.	Rybelsus	2019	2020	GLP1	1x dnevno	3–14 mg	165–185 h	Peptidazama
Eksenatid dugodj.	Bydureon	2012	2011	Exendin 4	1x tjedno	2 mg	2.4 h	Uglavnom bubregom

#### 4.2.2. Farmakodinamika

Agonisti GLP-1 receptora svoj antihiperглиkemijski učinak postižu poticanjem sekrecije inzulina i smanjenjem sekrecije glukagona na način koji je ovisan o glukozi. Dakle, kod povišenih koncentracija glukoze, oni povećavaju količinu unutarstaničnog cikličkog AMP-a (cAMP) u beta stanicama gušterače, što dovodi do otpuštanja inzulina. Također potiskuju lučenje glukagona, čije su razine neprimjereno povišene u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, a niže koncentracije glukagona dovode do smanjena lučenja glukoze u jetri.



Slika 3. Shematski prikaz inkretinskog učinka i djelovanja GLP-1 agonista (preuzeto i prilagođeno iz Saraiva i Sposito, (2014))

Njihove strukturne razlike utječu na trajanje djelovanja, dok njihova formulacija i doziranje mogu utjecati na učinkovitost u sniženju glukoze u krvi, smanjenje težine, kao i na profil nuspojava. Kao što je vidljivo iz Tablice 3., dulaglutid, semaglutid i dugodjelujući eksenatid primjenjuju se jednom tjedno, dok se liraglutid, semaglutid p.o i liksisenatid primjenjuju jednom dnevno, a kratkodjelujući eksenatid dvaput dnevno.

Kratkodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se prije obroka, jedan ili dva puta na dan. Dugodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se jedanput na dan ili jedanput na tjedan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Svi GLP-1 agonisti pripadaju u visokoučinkovite lijekove za snižavanje glukoze u krvi, no ipak postoje razlike unutar skupine. Učinak je najveći za semaglutid jednom tjedno, nakon čega slijede dulaglutid i liraglutid, nakon kojih slijede eksenatid ER, eksenatid te liksisenatid. Kratkodjelujući lijekovi imaju veći postprandijalni učinak, barem nakon onog obroka nakon kojeg se primjenjuje. Međutim, svi lijekovi iz skupine smanjuju tjelesnu težinu, a redukcija se kreće oko 1,5 do 6,0 kg nakon otprilike 30 tjedana terapije. Također, za liraglutid i semaglutid pokazano je da poboljšavaju kardiovaskularne ishode (Davies i sur., 2018).

Tablica 3. Usporedba karakteristika dugodjelujućih i kratkodjelujućih GLP-1 agonista

Parametar	eksenatid liksisenatid	liraglutid, dulaglutid, eksenatid-dugodj. semaglutid
Poluvijek	2-5 h	12 h – nekoliko dana
Razine GLUK natašte	Umjeren učinak	Jak učinak
Postprandijalna hiperglikemija	Jak učinak	Srednji učinak
Sekrecija inzulina natašte	Srednje jaka stimulacija	Jaka stimulacija
Postprandijalna sekrecija inzulina	Smanjenje	Umjerena stimulacija
Krvni tlak	smanjenje	smanjenje
Smanjenje tjelesne težine	1-5 kg	2-5 kg
Mučnina	20-50%, postepeno smanjenje intenziteta (nekoliko mjeseci)	20-40%, brže smanjenje intenziteta (do 8 tjedana)

### 4.2.3. Indikacije

Trenutno su agonisti GLP-1 receptora indicirani 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (odnosi se na sve lijekove obuhvaćene smjernicom) ili b) indeks tjelesne mase  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> i dokazanu kardiovaskularnu bolest (odnosi se samo za primjenu liraglutida, dulaglutida i semaglutida). Izdaju se 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%. Lixisenatid i eksenatid su indicirani za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 za postizanje kontrole glikemije u kombinaciji s oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi i/ili bazalnim inzulinom kada ti lijekovi u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije (<https://www.ema.europa.eu>).

Jedini u ovoj skupini lijekova - liraglutid je indiciran na europskom tržištu i 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:

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

### 4.2.4. Kontraindikacije

Eksenatid i liraglutid stimuliraju tumorske C-stanice štitnjače u glodavaca. Ljudske C-stanice štitnjače imaju nisku ekspresiju GLP-1 receptora, stoga relevantnost za ljudsku terapiju nije potpuno jasna. Lijekove ipak ne bi trebale koristiti osobe koje su preboljele ili imaju u obiteljskoj anamnezi medularni karcinom štitnjače ili sindrom multiple endokrine neoplazije (MEN) tipa 2 (Feingold, 2022).

Agonisti GLP-1 receptora se uglavnom ne koriste u bolesnika s:

- Anamnezom pankreatitisa. Postmarketinška izvješća zabilježila su slučajeve hemoragijskog i nehemoragijskog pankreatitisa, a svi agonisti GLP-1 receptora uključuju upozorenje u vezi s akutnim pankreatitisom. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu te ako dijagnoza potvrdi ne smije se ponovno započeti terapija.
- Šećernom bolešću tipa 1. Iako su neki od povoljnih učinaka ovih lijekova neovisni o funkciji beta stanica (npr. smanjeni glukagon, gubitak težine) i mogli bi koristiti specifičnim osobama s dijabetesom tipa 1. Međutim, dok ne budu dostupni daljnji podaci, agonisti GLP-1 receptora se ne koriste u bolesnika sa ŠBT1 (<https://www.uptodate.com>).

#### 4.2.5. Nuspojave

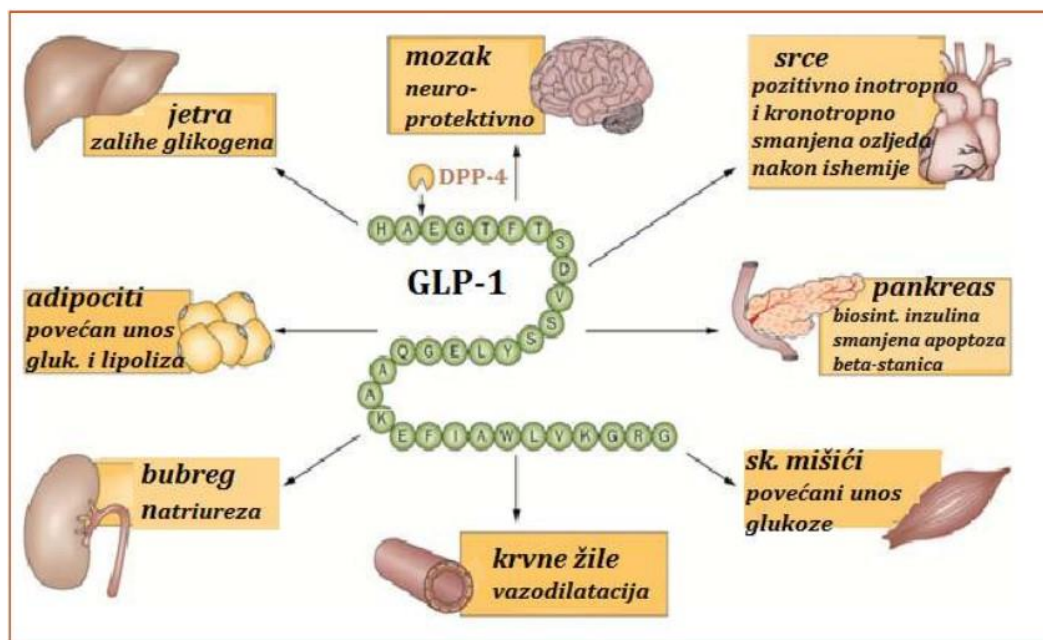
U najčešće nuspojave ubrajaju GLP-1 agonista mučnina, povraćanje i proljev, iako se one s vremenom smanjuju. Usprkos ranim pretpostavkama, čini se da GLP-1 agonisti ne povećavaju značajno rizik od pankreatitisa, raka gušterače ili bolesti kostiju. Međutim, povezuju se s povećanim rizikom od pojave žučnih kamenaca. Semaglutid je bio povezan s povećanim komplikacijama retinopatije u kliničkoj studiji SUSTAIN-6 (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes), no većinom među osobama s osnovnom retinopatijom koje su imale brzo poboljšanje kontrole glikemije. Iako je ova opservacija još uvijek neobjašnjiva, ona je prepoznata kao neželjeni učinak i kod intenziviranja glikemije inzulinom (<https://www.ema.europa.eu>; Feingold, 2022; <https://www.uptodate.com>).

#### 4.3. Pleiotropni učinci

S vremenom se prikuplja sve veći broj podataka o učincima GLP-1 agonista van njihove glikemijske kontrole zahvaljujući širokoj rasprostranjenosti GLP-1 receptora u organizmu. Zbog svojih učinaka koji nadilaze samu gušteraču, ovi lijekovi imaju veliki potencijal u pružanju višestruke koristi, posebice osobama sa ŠBT2 (Cornell, 2020).

Njihovi pleiotropni učinci odnosno djelovanja koja su često nepredviđena u početku razvoja lijeka i kasnije dodatno primijećena, a mogu i ne moraju biti direktno povezana s primarnim mehanizmom djelovanja lijeka, prikazani su na Slici 4.





Slika 4. Pleiotropni učinci GLP-1 agonista (preuzeto i prilagođeno iz Meier, (2012))

#### 4.4. Učinci na tjelesnu masu

U GLP-1 agonista prepoznata je sposobnost smanjenja tjelesne težine kod osoba sa ŠBT2. Točni mehanizmi odgovorni za smanjenje težine još nisu u potpunosti jasni, no smatra se da postoje i središnji i periferni mehanizmi koji igraju ulogu u aktiviranju receptora u središnjem živčanom sustavu povezanom s gubitkom težine. Nativni GLP-1 je fiziološki regulator apetita i kalorijskog unosa kod ljudi jer pospješuje osjećaj sitosti i punoće, smanjuje osjećaj gladi i potencijalnu konzumaciju hrane, što dovodi do smanjenog unosa hrane i u zdravih osoba i u osoba sa ŠBT2 uspoređujući s placebo. Studije na životinjama ukazuju da to može biti posljedica izravnih djelovanja na mezolimbicne putove moždanih receptora koji utječu na percepciju nagrade i motivacije za hranu. Kod ljudi kontinuiranom uporabom GLP-1 agonista gubitak težine mogao bi direktno biti potaknut stimulacijom GLP-1R u centrima za sitost u hipotalamusu u mozgu jer su oni odgovorni za regulaciju apetita. Također, lijekovi djeluju i perifernim mehanizmima tako što usporavaju pražnjenje želuca, čime se smanjuje gastrointestinalna pokretljivost i dovodi do osjećaja sitosti i smanjenog apetita (Andreasen i sur., 2021).

Iako terapija GLP-1 agonistima u gubitku tjelesne mase primarno djeluje preko centra za sitost, mnoge studije pokazuju da GLP-1 agonisti mogu regulirati pretilost kroz različite signalne putove – kao regulatori adipogeneze. Neke studije pokazuju da GLP-1RA potencijalno utječu na metabolizam cijelog organizma kroz regulaciju sazrijevanja adipocita, ubrzanje plazmatskog klirensa glukoze i TG, poboljšanje inzulinske signalizacije te stimulacije termogeneze smeđeg adipoznog tkiva (BAT). Dokazano je da se GLP-1 receptorima u adipocitima aktivira signalni put AC (adenilat ciklaze) i cAMP-a koji dalje može regulirati apoptozu i proliferaciju preadipocita preko različitih signalnih kaskada (uključujući ERK, PKC i AKT), kao i mijenjati ekspresiju transkripcijskog faktora PPAR- $\gamma$  (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma tip gama) i njegovih gena, a oni su uključeni u diferencijaciju adipocita, unos i pohranu masnih kiselina te unos glukoze. Također, pokazalo se da aktiviraju Wnt signalni put za promicanje diferencijacije adipocita; no mogu i preko SIRT1 regulirati lipolizu i oksidaciju masnih kiselina u masnom tkivu.

Još jedan od mogućih mehanizama GLP-1 agonista jest da bi također mogli povećati potrošnju energije. Preko osi mozak-adipociti mogli bi modulirati metabolizam lipida u BAT i promicati pretvorbu WAT (visceralnog bijelog adipoznog tkiva) u BAT promičući termogenezu, a time i potrošnju energije.

Konačno, većina pacijenata mogla bi razviti mehanizam tolerancije za smanjenje ili uklanjanje nuspojava izazvanih GLP-1RA-om, čime bi se omogućila njihova uporaba kao lijekova izbora za liječenje pretilosti (Zhao i sur., 2021; Rowlands i sur., 2018).

Poznato je da pretilost, kao kronična recidivirajuća bolest, povećava rizik od razvoja ŠBT2, hipertenzije, dislipidemija, KVB, NAFLD i drugih bolesti, što dovodi do loše kvalitete života i povećane smrtnosti. Smatra se da je pretilost povezana s povećanim apetitom, promjenama razine gastrointestinalnih hormona, povećanim udjelom masnog tkiva te poremećajima mehanizama gladi sitosti. Brojna ispitivanja učinka liječenja semaglutida u osoba s pretilošću izvijestila su o značajnim povoljnim i dugoročnim učincima semaglutida na tjelesnu masu, zbog čega je FDA 2021.g. odobrila semaglutid (Wegovy; 2.4 mg/1x tjedno) za kronično smanjenje težine u odraslih s pretilošću ili prekomjernom težinom uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom (kao što su visoki krvni tlak, dijabetes tipa 2 ili visoki kolesterol), kao dodatak dijeti uz smanjeni unos kalorija i povećanu tjelesnu aktivnost (<https://www.fda.gov>; <https://www.ema.europa.eu>). Liraglutid je odobren u ovoj indikaciji još od 2015.g.

Kliničke studije su uspoređivale učinak visokih doza agonista GLP-1 receptora koji se koriste za mršavljenje i niže doze koje se koriste za liječenje dijabetesa (Tablica 4). Općenito, veće doze agonista GLP-1 receptora rezultiraju skromnim daljnjim snižavanjem HbA1c i snažnijim smanjenjem tjelesne težine.

Tablica 4. Usporedba agonista receptora niske i visoke doze GLP-1 na HbA1c i tjelesnoj težini (preuzeto iz (Feingold, 2022))

	<b>Promjena u HbA1c (%)</b>	<b>Promjena tjelesne težine (% ili kg)</b>
<b>SCALE dijabetes</b>		
Placebo	-0.3%	-2.0%
Liraglutid 1.8mg dnevno	-1.1%	-4.7%
Liraglutid 3.0mg dnevno	-1.3%	-6.0%
<b>STEP-2</b>		
Placebo	-0.4%	-3.4%
Semaglutid 1mg tjedno	-1.5%	-7.0%
Semaglutid 2.4mg tjedno	-1.6%	-9.6%

	<b>Promjena u HbA1c (%)</b>	<b>Promjena tjelesne težine (% ili kg)</b>
<b>SUSTAIN FORTE</b>		
Semaglutid 1mg tjedno	-1.9%	-6.2%
Semaglutid 2.0mg tjedno	-2.2%	-7.2%
<b>AWARD-11</b>		
Dulaglutid 1.5mg tjedno	-1.5%	-3.1kg
Dulaglutid 3.0mg tjedno	-1.7%	-4.0kg
Dulaglutid 4.5mg tjedno	-1.9%	-4.7kg

Dulaglutid je pokazao nešto skromnije učinke u smanjenju tjelesne mase što bi možda moglo biti posljedica njegove veće molekularne mase u usporedbi s drugim GLP-1 agonistima. Sama veličina molekule mogla bi ometati njegovu sposobnost prelaska krvno - moždane barijere i stoga imati manji učinak na poticanje sitosti preko različitih centara u mozgu. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se točno razumjeli uzroci razlika u promjenama tjelesne težine (Andreasen i sur., 2021).

## 4.5. Kardiovaskularni učinci

Dijabetes tipa 2 prati povećan rizik od KV (infarkt miokarda, moždanog udara i perifernih vaskularnih bolesti) i mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija, neuropatija) komplikacija. Patofiziološki mehanizmi odgovorni za kardiovaskularne promjene u dijabetičara višestruki su i složeni, no uglavnom uključuju inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, hiperglikemiju, povišenu koncentraciju slobodnih masnih kiselina, dislipidemiju i arterijsku hipertenziju. Snižavanje glikemije jest učinkovita strategija za prevenciju mikrovaskularnih komplikacija, međutim do koje mjere može umanjiti KV komplikacije nije još u potpunosti sigurno (Boyle i sur., 2018; Rahelić i sur., 2016).

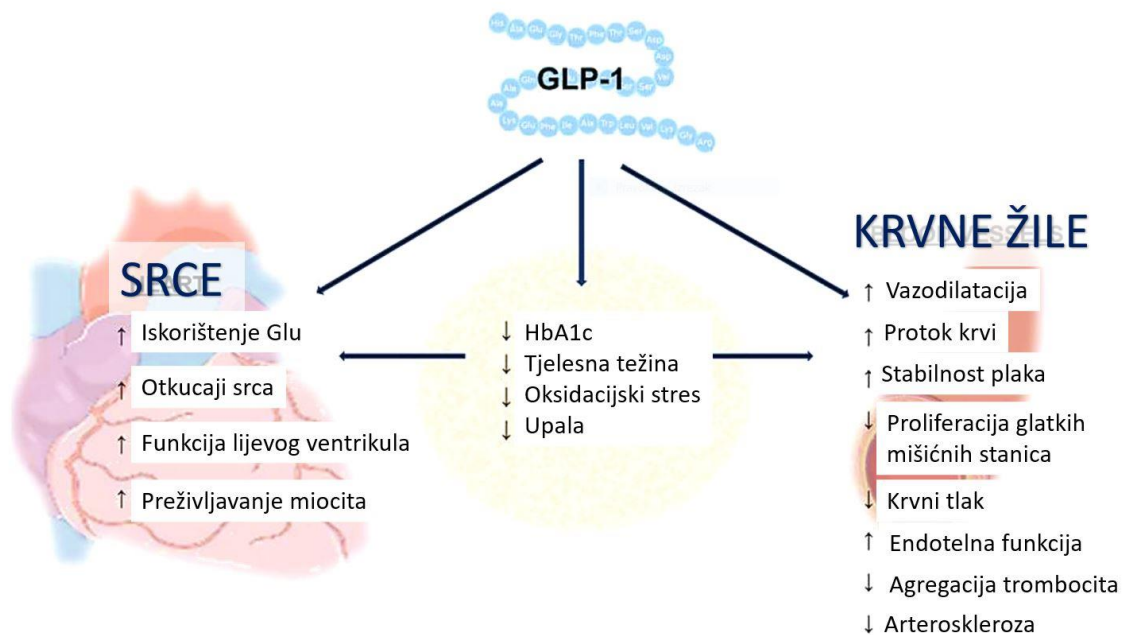
Neki hipoglikemici ranije su bili odobreni temeljem kraćih ispitivanja koja su bila fokusirana na snižavanje glikemije u zdravih osoba. Međutim, dodatne okolnosti i činjenica da su osobe oboljele od ŠBT2 pod povećanim rizikom od KVB ili već imaju rizične faktore, podigli su sumnje oko nekoliko novoodobrenih hipoglikemika da bi mogli povećati rizik od neželjenih KV učinaka. Nakon objavljene meta-analize o roziglitazonu iz skupine tiazolidindiona koja upućuje na povećanje KV rizika, međunarodni regulatorni sustav traži dokaze o KV sigurnosti. Farmaceutske kompanije stoga moraju provesti velike dvostruko slijepo randomizirane placebo kontrolirane CVOT studije (Cardiovascular Outcome Trial) za procjenu učinaka novijih lijekova, u koje se ubrajaju i agonisti GLP-1 receptora, prema stopi velikih neželjenih KV događaja – MACE (major adverse CV events) – definiranih kao KV smrtnost, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni ishemijski udar (Boyle i sur., 2018).

Svi odobreni agonisti GLP-1 receptora pokazali su dobru kardiovaskularnu sigurnost. Meta analiza četiri CVOTs došla je do zaključka da je u svim ispitivanjima uspostavljena KV sigurnost (s relativnim smanjenjem rizika od 10% u primarnom ishodu MACE-a, u KV smrtnosti i 12% u smrtnosti od svih uzroka) (Cornell, 2020). Od četiri velika ispitivanja KV ishoda za liksisenatid (ELIXA), liraglutid (LEADER), semaglutid (SUSTAIN-6), i dugodjelujući eksenatid (EXSCEL) usporedbi s placebo i standardnom skrbi tijekom 2-4 godine, LEADER i SUSTAIN-6 pokazali su smanjenje stopa velikih štetnih KV događaja pri aktivnom liječenju GLP-1 agonistima, no ELIXA i EXSCEL nisu.

Treba uzeti u obzir činjenicu da su ove studije uključene kako bi pokazale neinferiornost ili istaknule razlike između primjene lijeka i placeba što se tiče KV ishoda u pacijenata sa ŠBT2 koji su u visokom KV riziku ili već imaju KVB. One se razlikuju od većine studija koje se

analiziraju u objedinjenim i meta analizama koje uglavnom uključuju pacijente s niskim rizikom od KVB. Iz tog razloga se rezultati CVOTs studija ne mogu ekstrapolirati na opću populaciju osoba sa ŠBT2, uključujući one koji nisu dugogodišnji bolesnici i koji nemaju KV komorbiditete. Od prethodno navedenih, jedino je REWIND studija (dulaglutid u usporedbi s placebo) uključila miješanu populaciju od 31,5% s i 68,5% bez postojećih aterosklerotskih vaskularnih oštećenja te pokazala značajno smanjenje MACE-a i smanjenje KV rizika podjednako za obje skupine pacijenata, što može upućivati na potencijalnu prevenciju KV komplikacija čak i kod niskorizičnih dijabetičara (Nauck i sur., 2021; Sposito i sur., 2018).

Dvije su pretpostavke oko kardioprotektivnih učinaka GLP-1RA – prva je da svi GLP-1 agonisti smanjuju KV rizik u ŠBT2, ali u različitim mjerama, a druga da je razina kardioprotektivnih učinaka koje pružaju uglavnom povezana sa sniženjem glikemije te da je KV korist zapravo specifična za dugodjelujuće agoniste kako tvrde neki autori (Boyle i sur., 2018). Mehanizmi u pozadini kardioprotektivnih učinaka GLP-1RA još uvijek nisu potpuno jasni. Studije su pokazale da GLP-1RA pružaju (a) izravne učinke na srce i krvne žile i (b) neizravne učinke putem poboljšane glikemije, sniženja krvnog tlaka i postprandijalnog porasta triglicerida te smanjenja markera oksidativnog stresa i sistemske upale. Mehanizmi kojima GLP-1 agonisti mogu utjecati na KV ishode prikazani su na Slici 5. (Andreasen i sur., 2021).



Slika 5. Mogući kardiovaskularni učinci GLP-1 agonista (preuzeto i prilagođeno iz (Andreasen i sur., 2021))

Iako još nisu u potpunosti poznati načini djelovanja GLP-1 agonista na KV ishode, pretpostavlja se da su u pozadini antiaterogeni mehanizmi (poput pozitivnih učinaka na uobičajene faktore KV rizika – primjerice tjelesne težine i lipidnog profila), protuupalni signalni putevi te izravni učinci na miokard i endotel krvnih žila (budući da su GLP-1 receptori prisutni i u srcu i u endotelu).

#### **4.5.1. Ateroskleroza**

Brojne studije otkrile su da semaglutid i liraglutid mogu smanjiti razinu lipida u krvi i krvnog tlaka, čime doprinose smanjenju ateroskleroze i KVB. Štoviše, GLP-1RA pokazali su da inhibiraju razvoj AS u životinjskim modelima. Studije provedene na životinjskim, ali i na ljudskim stanicama potvrđuju ekspresiju GLP-1 receptora na endotelnim stanicama, monocitima, makrofagima i glatkim mišićnim vaskularnim stanicama i njihovo posredovanje u aterogenezi, odnosno procesu formiranja arterijskog plaka ili rupture. Stimulacijom GLP-1R smanjuje se aktivacija adhezijskih molekula posredovana oksidiranim LDL-om aktiviranim monocitima i makrofagima, što naposljetku rezultira smanjenim nakupljanjem monocita u stijenci krvne žile. Endotelne stanice izražavaju više eNOS (endogene NO-sintaze), proizvode više NO, čime ujedno smanjuju stvaranje vazokonstriktora endotelina te posljedično dolazi do otpuštanja vaskularnih glatkih mišića i vazodilatacije. Antiaterosklerotski učinci GLP-1RA uključuju regulaciju upale, smanjenje zadebljanja intime-medije, poboljšanje lipidnog profila u krvi i regulaciju endotelne disfunkcije; međutim, konkretan mehanizam ostaje nejasan. Kao što je spomenuto, GLP-1RA mogu smanjiti sadržaj sistemskih markera upale. Važno je napomenuti da se vjeruje da kontrola upale doprinosi prevenciji kardiovaskularnih bolesti. U jednoj studiji zabilježeno je da liraglutid i semaglutid usporavaju razvoj lezija plaka promjenom upalnog puta nastanka ateroskleroze u mišjem modelu. Osim toga, GLP-1 agonisti mogu biti potaknuti protuupalnim mehanizmima da inhibiraju stvaranje stanica makrofagne pjene i time usporavaju patološki proces ateroskleroze (Nauck i sur., 2021; Zhao i sur., 2021).

#### **4.5.2. Krvne žile**

In vitro studije su pokazale povoljne učinke nativnog GLP-1 i GLP-1RA na ljudske endotelne stanice umbilikalnih vena i endotelne stanice aorte koji su povezani sa smanjenjem endotelne

upale i oksidativnog stresa te s aktivacijom signalnog puta AMPK/Akt/eNOS uslijed čega se povećava proizvodnja NO. Izravni vaskularni mehanizmi i dalje nisu u potpunosti otkriveni, budući da poboljšanje krvnog protoka može biti i rezultat povećanja srčane frekvencije aktivacijom GLP-1 receptora. Ipak, nedavnim je studijama eksperimentalno pokazano da endotelni GLP-1R posreduje u kardioprotekciji agonističkim djelovanjem liraglutida na arterijsku hipertenziju, neovisno o glikemijskoj kontroli. Pokazalo se da liraglutid koči angiotenzinom II induciranu upalnu kaskadu u vaskularnoj stijenci modulirajući signalizaciju transkripcijskog faktora NF $\kappa$ B, što dovodi do smanjene ekspresije adhezijskih molekula (VCAM-1, ICAM-1, P-selektin) na površini endotelnih stanica. Posljedično se manje upalnih stanica (posebice monocita i neutrofila) infiltrira u stijenku krvne žile čime se smanjuje vaskularni oksidativni stres. Kao rezultat toga se enzim eNOS ne kida, što je jedna od komplikacija u hipertenziji, stoga NO postaje biodostupan i može manifestirati vazodilatacijske učinke (Feingold, 2022; Zhao i sur., 2021).

### **4.5.3. Krvni tlak**

Arterijska hipertenzija jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za KVB. Klinička ispitivanja za gotovo sve agoniste GLP receptora, osim liksisenatida, pokazala su učinak snižavanja sistoličkog krvnog tlaka prosječno 2-3 mm Hg, dok su na dijastolički krvni tlak ipak manje utjecali. Ipak, kod zdravih, pretilih i bolesnika sa ŠBT2 liječenje agonistima GLP-1 receptora izaziva natriurezu, što bi moglo pridonijeti smanjenju krvnog tlaka. S druge strane, povišena bioraspoloživost dušikovog oksida (NO) smanjenim oksidativnim stresom i indukcijom endotelne NO-sintaze (eNOS) također bi mogla objasniti sniženje krvnog tlaka (Feingold, 2022; Zhao i sur., 2021).

### **4.5.4. Srce**

Zajedno s činjenicom da je ekspresija GLP-1 receptora u ljudskom srcu ograničena na SA čvor, sve veći broj dokaza povezuje smanjenje krvnog tlaka s aktivacijom GLP-1 receptora neovisno o srčanom prometu. GLP-1 agonisti imaju pozitivan kronotropni učinak i kod glodavaca i kod ljudi, neovisno o metaboličkim parametrima. Neizravni mehanizam kardioprotekcije aktivacijom GLP-1 receptora vidljiv je i u stanju ishemije. CVOTs navode porast srčane frekvencije (u prosjeku 1-4 otkucaja u minuti) kod primjene kratkodjelujućih GLP-1RA, dok



se dugodjelujući GLP-1RA povezuju s izraženijim i trajnijim povećanjem (3-10 otkucaja u minuti) tijekom dana i noći. Ova pojava se vjerojatno događa zahvaljujući izravnom učinku GLP-1RA na miocite SA čvora zajedno s povećanjem aktivnosti simpatičkog sustava. Moguće funkcionalne posljedice i rizici dugotrajnog povećanja srčane frekvencije uslijed terapije GLP-1 agonistima nisu poznati te zahtijevaju daljnje pojašnjenje, posebice u pacijenata sa zatajenjem srca (Feingold, 2022; Zhao i sur., 2021).

#### **4.5.5. Mikrovaskularne komplikacije**

Veliki broj dokaza ukazuje na to da inkretinska terapija pruža protuupalne, antioksidativne i antiapoptotske učinke u vaskulaturi i to putevima neovisnima o inkretinu. Dijabetička retinopatija (DR) je ozbiljna i najčešća mikrovaskularna komplikacija u dijabetičara koja može dovesti do pogoršanja vida i slijepoće. Ključni mehanizmi u njenom nastanku su povećana vaskularna permeabilnost, edem, privlačenje upalnih stanica, povećana razina citokina, oštećenje tkiva i neovaskularizacija podrazumijevajući oksidativni stres i upalu. Nakon što je dokazana ekspresija GLP-1 i GLP-1 receptora u ljudskoj retini, primijećeno je da sistemska primjena liraglutida sprječava neurodegeneraciju retine kroz aktivaciju AKT signalnog puta koji je ključan za preživljavanje retinalnih neurona. U toj su studiji također primijenjeni topikalno nativni GLP-1, liraglutid, liksisenatid i eksenatid kako bi se definiralo treba li ovakav protektivni učinak GLP-1 naspram DR prepisati hipoglikemijskom učinku. Rezultat je bio da su svi spomenuti lijekovi postigli protektivni učinak, iz čega se može zaključiti da GLP-1 i GLP-1RA djeluju neuroprotektivno na retinu u dijabetičkim životinjskim modelima, bez obzira na glikemiju i pojedinosti GLP-1 agonista. Međutim, kliničke studije su ograničene i ne daju tako jasne zaključke kao pretkliničke. Neki autori su, primjerice, pokazali trenutno pogoršanje DR u 30% ispitanih dijabetičara liječenih GLP-1 agonistima povezano s naglim sniženjem HbA1c. Ovakvi rezultati su zapravo iznenađujući jer, u teoriji, GLP-1 agonisti imaju vrlo malenu sposobnost izazivanja hipoglikemije, za koju je primijećeno u velikom broju studija da je rizični faktor za pogoršanje DR. Ovi podaci naglašavaju veliku potrebu za daljnjim kliničkim studijama kako bi se procijenili mogući učinci GLP-1RA kod DR (Kang i Jung, 2017).

## 4.6. Učinci na bubrege

Dobrobiti GLP-1 agonista za bubrege mogu se pripisati povoljnim učincima na kardioresnalne rizične čimbenike koji uključuju poboljšanje kontrole glikemije, sniženje krvnog tlaka i smanjenje tjelesne težine. Uz navedene indirektne učinke, GLP-1 agonisti mogu imati i direktne učinke na bubrege, obzirom da se GLP-1 receptori nalaze i u bubrežima, kako u vaskulaturi bubrega, tako i u glomerularnim stanicama, makar podaci o točnoj anatomskej lokaciji ostaju nepoznati. U fiziološkim razinama GLP-1 povećava natriurezu inhibicijom reapsorpcije  $\text{Na}^+$  (točnije smanjenom aktivnošću izmjenjivača za  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  3 – NHE3) u proksimalnim tubulima bubrega.

U životinjskim modelima GLP-1 agonisti su pokazali renoprotektivne učinke kroz poboljšanje nekih bubrežnih parametara i histoloških karakteristika, neovisno o plazmatskoj konc. glukoze, tjelesnoj težini i krvnom tlaku. Teorija o potencijalnim renoprotektivnim mehanizmima uključuje pretpostavke da aktivacija GLP-1R može zaštititi vaskularne endotelne stanice od oštećenja, smanjujući oksidacijski stres i lokalni proupalni odgovor, popravljajući albuminuriju i glomerularnu sklerozu vidljive u bubrežnoj bolesti. Ove pretpostavke, dakako, zahtijevaju daljnja istraživanja (Andersen i sur., 2018; Andreasen i sur., 2021; Sloan, 2019).

Pretpostavlja se da kroničnom primjenom GLP-1 agonisti utječu na bubrežnu hemodinamiku snižavanjem eGFR-a i poboljšavanjem glomerularne hiperfiltracije u pacijenata sa ŠBT2. Također povećavajući natriurezu i smanjujući reninsku aktivnost u plazmi postižu antialbuminurijsko djelovanje, a uz to imaju pozitivne učinke na oksidacijski stres i upalu, što isto može pridonijeti renoprotektivnim učincima.

Niz eksperimentalnih studija otkriva da GLP-1 agonisti mogu djelovati protektivno na bubrege van svojih hipoglikemijskih mehanizama, međutim klinički dokazi su još uvijek nedosljedni da bi to potkrijepili jasnim mehanizmima. Primjerice, ne postoji dobro utvrđena metoda kojom bi se procijenilo smanjenje oksidacijskog stresa i upale djelovanjem GLP-1 agonista, stoga je teško procijeniti do koje su mjere mehanizmi neovisni o sniženju glukoze uključeni u renoprotekciju. U kliničkim okolnostima, sniženje glikemije, smanjenje težine, natriureza i sniženje krvnog tlaka su većinski odgovorni za renoprotektivne učinke.

Klinički dokazi o renoprotektivnim učincima GLP-1 RA, iako su ograničeni, postoje. U studiji provedenoj na 31 pacijentu sa ŠBT2, randomizirani ispitanici su primali GLP-1 RA (eksenatid) ili sulfonilureje (glimepirid). Nakon 16 tjedana liječenja, 24-satni urinarni albumin, mokraćni TGF- $\beta$ 1 i kolagen tipa IV bili su značajno niži u skupini eksenatida nego u skupini koja je

primala glimepirid, bez značajne razlike u glikemijskoj kontroli između skupina. Ovakvi rezultati upućuju na izravnu korist eksenatida u osoba s dijabetičkom nefropatijom putem protuupalnih i možda antifibrotičkih mehanizama, neovisno o snižavanju glukoze. Osim toga, injekcijama GLP-1 pretilim osobama s inzulinskom rezistencijom, koje su inače zdrave, potaknuta je natriureza, ali bez promjene izlučivanja kalija. Također primijećeni su antihipertenzivni učinci, kao i reverzibilna smanjenja albuminurije s kratkim režimom liječenja liraglutidom (7 tjedana) u 31 sudionika sa ŠBT2. U kasnijoj su studiji slični rezultati zabilježeni kada su znanstvenici proveli proširenu jednogodišnju studiju, što ukazuje na trajno hemodinamičko poboljšanje izazvano GLP-1 RA smanjenjem širenja volumena i glomerularne hiperfiltracije (Kang i Jung, 2017.).

Nekoliko velikih, ranije spomenutih ispitivanja kardiovaskularnog ishoda (CVOTs) između ostalog su proučili učinke GLP-1RA na progresiju bubrežne bolesti. Meta analiza tih ispitivanja (EXSCEL, ELIXA, LEADER, REWIND, SUSTAIN-6 i PIONEER-6) pokazala je da je primjena ovih lijekova rezultirala 18%-tnim smanjenjem rizika od kompozitnih renalnih ishoda u koje su ubrajaju novonastala makroalbuminurija, sniženje eGFR-a (ili porast kreatinina), progresija u ESRD (eng. *end stage renal disease* - završni stadij bubrežne bolesti) ili smrt izazvana bubrežnim uzrocima u usporedbi s placebo. Smanjenje rizika je potaknuto ponajviše smanjenjem postojeće makroalbuminurije, a kako je ta stavka isključena iz analize, rezultat je ne toliko značajna redukcija rizika. Takvi rezultati upućuju da GLP-1 agonisti smanjuju bubrežne događaje većinom zahvaljujući smanjenju makroalbuminurije. Budući da svojom primjenom smanjuju makroalbuminuriju bez prevelikog utjecaja na eGFR, u tome se mogu usporediti s nekim DPP-4 inhibitorima jer su i kod njih primijećeni takvi rezultati. Meta analiza pokazala je kako se kombinacija GLP-1RA i SGLT2i povezuje s većim smanjenjem vrijednosti HbA1c (-0,74%), tjelesne težine (-1,61kg) i sistoličkog krvnog tlaka (-3,32 mmHg) nego monoterapija SGLT2 inhibitorima, što ukazuje da bi ovakva kombinacija mogla imati aditivne učinke u renoprotekciji, no za tu pretpostavku su potrebna daljnja istraživanja (Feingold, 2022; Kawanami i Takashi, 2020; Sloan, 2019).

Jedna od čestih komplikacija i komorbiditeta povezanih s dijabetesom je kronična bubrežna bolest koja povećava mortalitet u pacijenata. Eksperimentalne studije u velikoj mjeri pokušavaju otkriti korisne učinke GLP-1RA na KBB. Mehanizmi koji bi mogli biti u pozadini slabljenja KBB primjenom ovih lijekova uključuju smanjenje oksidacijskog stresa, upale i fibroze te indukciju natriureze. Naime GLP-1RA pokazali su da aktiviraju PKA čime

povećavaju produkciju cAMP-a. Posljedično dolazi do inhibicije NADPH-oksidge i NFkB što rezultira smanjenjem upale i oksidacijskog stresa. Ovaj učinak zatim sprječava gubitak podocita te endotelnu i mesangijalnu disfunkciju. Osim toga, GLP-1RA inaktiviraju NHE3 i pospješuju sekreciju ANP-a (atrij natrijreški peptid) čime se potiče natriureza (Kawanami i Takashi, 2020).

Iako su prethodno opisane velike kardiovaskularne studije pokazale da GLP-1 agonisti prvenstveno smanjuju albuminuriju, ispitivanje AWARD-7 pruža podatke o eGFR-u. AWARD-7 bilo je multicentrično randomizirano ispitivanje dulaglutida 0,75 mg tjedno (n = 190), 1,5 mg tjedno (n = 193) ili dnevnog inzulina glargina (n = 194) u bolesnika sa ŠBT2 te kroničnom bubrežnom bolešću u 3. i 4. stadiju. Nakon 52 tjedna, eGFR je bio veći s dulaglutidom 1,5 mg (34,0) i dulaglutidom 0,75 mg (33,8) u usporedbi s inulinom glarginom (31,3 ml /min po 1,73 m<sup>2</sup>). Za razliku od prethodno opisanih CVOTs, dulaglutid od 1,5 i 0,75 mg nisu utjecali na albuminuriju. Osim toga, objedinjena analiza ispitivanja LEADER (liraglutid) i SUSTAIN-6 (semaglutid) pokazala je zadržavanja vrijednosti eGFR-a, posebno u bolesnika sa sniženim početnim eGFR-om. U tijeku su daljnje studije kako bi se bolje definirao učinak agonista GLP1 receptora na dijabetičku bolest bubrega (Feingold, 2022).

Za sada, GLP-1 agonisti su terapijska opcija s drugim komplementarnim hipoglikemijskim lijekovima kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću, zahvaljujući svojoj sigurnosti i sposobnosti snižavanja glikemije neovisno o glukozi (Sloan, 2019).

## 4.7. Učinci na jetru

Nealkoholna masna bolest jetre NAFLD (engl. *NonAlcoholic Fatty Liver Disease*) je steatoza jetrenog parenhima koja se javlja u odsutnosti konzumacije alkohola u količinama štetnim za jetru. Često se javlja u bolesnika sa ŠBT2 i / ili pretilošću te je poznato da je usko povezana s metaboličkim sindromom ŠBT2 te morbiditetom i mortalitetom od KVB. Otprilike 10%-25% pacijenata s NAFLD razvije nealkoholni steatohepatitis (NASH, engl. *Nonalcoholic Steatohepatitis*), što povećava rizik od ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Veliki broj studija pokazao je da bi inzulinska rezistencija mogla biti jedan od glavnih mehanizama NAFLD. Patofiziologija nije još uvijek u potpunosti razjašnjena, no najšire je prihvaćena teorija “dva udarca”. “Prvi udarac” podrazumijeva akumulaciju masti, prije svega triglicerida i masnih kiselina, što nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije; dok  $\beta$  oksidacija masnih kiselina uz ekspresiju proupalnih citokina dovodi do apoptoze ili nekroze hepatocita praćene upalom i posljedičnom fibrozom što se smatra “drugim udarcem”. Također, poznato je da su povećani morbiditet i mortalitet u bolesnika s NASH-om usko povezani s težinom fibroze jetre.

NAFLD nije bolest koja zahvaća isključivo jetru već je povezana i s mnogo drugih ekstrahepatičkih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tipa 2 te kronične bubrežne bolesti (Zhao i sur., 2021; Bukmir i sur., 2015).

Trenutno ne postoje lijekovi odobreni od FDA-e ni EMA-e za NASH. U nedavnom ispitivanju faze II, pacijenti s NASH-om potvrđenom biopsijom jetre i fibrozom jetre liječeni su jednom dnevno s 0,4 mg s.c. semaglutida tijekom 72 tjedna. Veći postotak pacijenata liječenih semaglutidom imao je rezoluciju NASH-a nego s placebom; međutim, nije ustanovljeno poboljšanje fibroze (Andersen i sur., 2018).

Budući da GLP-1R nije izražen na ljudskim hepatocitima, učinci na masnu jetru posredovani u GLP-1RA vjerojatno se neizravno posreduju gubitkom težine izazvanim GLP-1RA i poboljšanjem inzulinske rezistencije i, potencijalno, antiinflamatornim učincima povezanim s liječenjem GLP-1RA.

U skladu s činjenicom da GLP1RA smanjuju tjelesnu težinu, nekoliko je studija istraživalo potencijal za GLP1RA u liječenju nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) i nealkoholnog steatohepatitisa (NASH). Meta analiza objavljena 2016. godine koja je uključivala 136 pacijenata s NAFLD-om i ŠBT2 liječenih GLP1RA (eksenatidom dva puta dnevno ili liraglutidom) ili inhibitorima DPP4, zaključila je da je liječenje na bazi inkretina učinkovito u smanjenju biokemijskih biomarkera NAFLD-a i značajno smanjenih znakova upale, steatoze i fibroze u uzorcima biopsije i snimanju.

U studiji LEAN (*Liraglutide Efficacy and Action in NASH*), koja je uključivala 52 pacijenta s NASH-om (od kojih je 33% dijabetičara) liraglutid 1,8 mg/1xdnevno tijekom 4 tjedana rezultirao je rezolucijom bez pogoršanja fibroze NASH-a (potvrđenog biopsijom) u 39% pacijenata, u usporedbi s 9% u placebo skupini. Progresija fibroze dogodila se u 9% bolesnika u skupini koja je primala liraglutid u odnosu na 36% pacijenata u placebo skupini. Što se tiče mehanizma djelovanja, terapija liraglutidom je poboljšala osjetljivost jetre na inzulin, što je rezultiralo smanjenom glukoneogenezom, smanjila je hepatičku de-novo lipogenezu, potaknula i povećanje osjetljivosti adipoznog tkiva na inzulin te smanjila ubrzanu lipolizu i dopremanje slobodnih masnih kiselina u jetru (Dhir i Cusi, 2018).

Kao što je i očekivano, terapija liraglutidom dovela je do smanjenja tjelesne mase, no nažalost studija nije uspjela pokazati jesu li spomenuti povoljni učinci na jetru neovisni o utjecaju na tjelesnu masu.

Nadalje, u studiji koja je uspoređivala 26 tjedana liječenja liraglutidom 3,0 mg jednom dnevno uz promjene životnog stila (trenutno preporučeno liječenje) s placebo skupinom, pacijenti u obje skupine postigli su slična smanjenja razine alanin aminotransferaze i frakcije jetrene masti. Pokazano je da su ove redukcije proporcionalno povezane sa stupnjem smanjenja tjelesne mase ili glikemijskom kontrolom (Andreasen i sur., 2021; Feingold, 2022; Rotman & Sanyal, 2017).

Liraglutid bi također mogao poboljšati steatozu jetre i balansirajuću degeneraciju u bolesnika s NASH-om. Dvostruko slijepo ispitivanje faze 2 u trajanju od 72 tjedna pokazalo je da je primjena semaglutida jednom dnevno imala značajan terapijski učinak na NASH. Nekoliko studija pokazalo je da GLP-1RA mogu imati izravne učinke na adipogenezu, lipotoksiju, oksidaciju masnih kiselina, citokine povezane s hepatitisom i fibrozom te crijevnu mikrobiotu. Stoga su GLP-1RA od velikog značaja u liječenju NAFLD-a.

Kao što je spomenuto, GLP-1RA bi mogli mogu liječiti NAFLD preko više mehanizama. Zabilježeno je da adiponektin smanjuje upalu NAFLD-a putem signalnog puta AMPK-JNK / ErK1 / 2-NFkB / ROS, također pokazujući senzibilizaciju inzulina i zaštitu jetre. Istovremeno pokazalo se da autofagija smanjuje apoptozu hepatocita uzrokovanu steatozom i oksidacijskim stresom. Mogući razlog leži u tome da GLP-1 agonisti stimulacijom GLP-1R aktiviraju transkripcijski faktor EB u autofagno-lizosomskom putu, čime dolazi do smanjenja akumulacije lipida u jetri. Stoga GLP-1 agonisti slove kao nova moguća terapija u liječenju (Zhao i sur., 2021).

#### 4.7.1. Lipidni profil

GLP-1RA mogu povoljno utjecati na lipidni profil potičući gubitak tjelesne mase (snižavanje razine TG i skromno sniženje LDL-a). Prema Nauck i sur. (2021) prikazano je da su GLP-1RA snizili razine TG za 1.00-3.44 mmol/L ovisno o pojedinom lijeku, snizili LDL za 0.17-0.44 mmol/L te povisili HDL za do 0.06 mmol/L. Osim toga smanjili su razinu triglicerida postprandijalno tako što su smanjili razinu cirkulirajućih hilomikrona zbog smanjene proizvodnje intestinalnih lipoproteina (Feingold, 2022).

Posljednjih godina se istražuje sposobnost GLP-1RA da reguliraju dislipidemiju povezanu sa ŠBT2. Pacijenti sa ŠBT2 mogu imati prisutne abnormalnosti poput višeg maksimuma i kasnijeg sniženja postprandijalne trigliceridemije, značajke koje su povezane s ranom koronarnom arterijskom bolešću i aterosklerozom karotidnih arterija neovisno o tradicionalnim čimbenicima rizika. Inzulinska rezistencija u jetri i adipoznim stanicama, kompenzacijska hiperinzulinemija i hiperglikemija, kao i poremećen metabolizam masnih kiselina, smatraju se glavnim uzrocima postprandijalne dislipidemije.

Osim poboljšanja inzulinske sekrecije, GLP-1 agonisti mogu smanjiti postprandijalnu hiperprodukciju hilomikrona (čime se smanjuje stvaranje aterogenih ostataka) u pacijenata sa ŠBT2 mehanizmima koji uključuju regulaciju proizvodnje VLDL-a u jetri, smanjenu intestinalnu apsorpciju lipida iz hrane, te pojačanu oksidaciju masnih kiselina u jetri. Još nije utvrđeno odvijaju li se ovi učinci izravnom aktivacijom GLP-1 receptora ili neizravnim putevima.

Za eksenatid i liraglutid se pokazalo da su jednako učinkoviti u sniženju postprandijalne dislipidemije promatrajući učinak neposredno nakon njihove primjene. U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebom kontroliranoj, crossover studiji s 35 osoba koje su pokazale poremećenu toleranciju glukoze (n=20) ili nedavnu pojavu ŠBT2, jedna s.c. injekcija eksenatida značajno je i dosljedno spriječila postprandijalno povećanje proaterogenih lipida i lipoproteina. Moguće je da ovakvo djelovanje GLP-1RA na postprandijalnu dislipidemiju pridonosi smanjenju makrovaskularnog rizika, kao i učincima na tjelesnu težinu, krvni tlak i glikemiju.

Od velike je važnosti razlučiti specifične doprinose ovog učinka jer se, u kliničkoj praksi, sposobnost GLP-1 agonista da djeluju na široki spektar čimbenika koji povećavaju inzulinsku rezistenciju smatra jednim od najvažnijih osobina ove skupine lijekova (Cornell, 2020; Sposito i sur., 2018).

## **4.8. Učinci na živčani sustav**

GLP-1 agonisti imaju mogućnost utjecaja na brojne funkcije mozga, uključujući, ali ne isključivo na: sitost, termogenezu, krvni tlak, neurogenezu, neurodegeneraciju, oporavak retine i posredovanje u energetske homeostazi. GLP-1 receptori izraženi su u stanicama korteksa mozga, hipotalamusu, hipokampusu, talamusu, crnoj tvari, malom mozgu i nukleusu moždanog debla, kako kod životinja, tako i kod ljudi (Rowlands i sur., 2018).

Interes za korištenjem GLP-1RA u liječenju neurodegenerativnih bolesti pojavio se nakon što su prekliničke studije pokazale da je signalizacija preko GLP-1R uključena u kognitivne funkcije te da GLP-1RA mogu potaknuti neuronalni razvoj, sinaptičku plastičnost te smanjiti oksidativni stres i apoptozu.

Endogeni GLP-1 može prijeći krvno-moždanu barijeru (KMB) i vezati se za receptore u moždanom deblu, međutim smatra se da ga njegovo kratko poluvrijeme života ograničava u djelovanju u mozgu. Zato on najvjerojatnije djeluje na mozak indirektno, kroz vlakna vagalnog živca u enteričkom području putem kojeg prenosi metaboličke informacije do jezgri solitarnog trakta (NTS) – neurona odgovornih za kontrolu regija u mozgu koje moduliraju procese hranjenja. Nedavne studije su otkrile da GLP-1 agonisti mogu, zahvaljujući svom produljenom poluvremenu života, prijeći KMB te imati različite učinke u mozgu u odnosu na endogeni GLP-1. Ti učinci uključuju već istražene anoreksigene učinke, opisane ranije, kao i spektar neuroprotektivnih potencijala koji su doveli do pokušaja korištenja GLP-1 agonista kao terapije različitih neurodegenerativnih bolesti u kliničkim studijama (Nauck i sur., 2021; Rowlands i sur., 2018).

### **4.8.1. Alzheimerova bolest**

Alzheimerova bolest (AD) je progresivna ireverzibilna neurodegenerativna bolest s nejasnom etiologijom i patogenezom. ŠBT2 se smatra rizičnim faktorom za kognitivnu disfunkciju i razvitak Alzheimerove bolesti. Oslabljena signalizacija inzulina može pridonijeti razvoju AD (Andreasen i sur., 2021).

Uslijed inzulinske rezistencije (IR) mozak ne može koristiti glukozu, što dovodi do upale i odlaganja plakova i čvorića, što je dokazano na mišjem modelu AD. Pokazano je da akumulacija amiloida-beta (Ab) pokreće niz patoloških procesa, kao što su upala, formiranje čvorića tau proteina, sinaptička disfunkcija i apoptoza stanica, što dovodi do neurodegenerativnog ponašanja i razvoja demencije. Prema nekim su istraživanjima



abnormalne akumulacije amiloida beta i tau proteina uzrok AD, dok su prema drugim manifestacije, a ne uzrok bolesti.

Glavne patološke karakteristike AD uključuju odlaganje netopljivog Ab koja formiraju senilne plakove, neurofibrilarne čvorići i neuronalna apoptoza. Neurofibrilarni čvorići pronađeni su u amigdali, hipokampusu, parahipokampalnim vijugama i temporalnom korteksu pacijenata s AD, dok su senilni plakovi raspoređeni po strijatumu i neokorteksu. GLP-1RA pokazali su da smanjuju razinu patoloških markera AD, uključujući oligomerna antitijela i nagomilanim plakovima antitijela, smanjuju aktivaciju mikroglija te pospješuju memorijske procese. Nadalje, GLP-1RA štite neurone hipokampusa od nekroze uzrokovane glutamatom, Fe<sup>2+</sup> i hipoksijom (Zhao i sur., 2021).

#### **4.8.2. Parkinsonova bolest**

Parkinsonova bolest (PD) je kronična neurodegenerativna bolest koja zahvaća središnji živčani sustav i druga najčešća neurodegenerativna bolest nakon AD. Većinom utječe na motorni živčani sustav te se povezuje s gubitkom Lewijevih tjelešaca i neuronima koji proizvode dopamin u supstanciji nigri. Dopamin ima ključnu ulogu u kontroli pokreta, no razlog gubitka tih neurona i posljedičnog sniženja razine dopamina ostaje nepoznat.

Najčešći simptomi u ranim fazama bolesti su tremor, rigiditet, smanjena motorna funkcija, no može doći i do kognitivnih i bihevioralnih poremećaja. U kasnijoj fazi bolesti, ključni patološki mehanizam podrazumijeva nepravilno smatanje i agregaciju alfa-sinukleina (presinaptičkog proteina važnog za formiranje sinaptičkih vezikula bogatih dopaminom), disfunkcija mitohondrija, lizosoma i ubikvitinskog proteosomskog sustava, oksidativni stres i upala. Do danas niti jedan terapijski pristup nije pružio potpuno izlječenje PD, niti odgađanje, zaustavljanje ili obrat u degeneraciji i apoptozi dopaminergičkih neurona. Zbog toga se kontinuirano prate sve neuroprotektivne terapije koje bi mogle imati učinka. Sve veći broj dokaza pokazuje na životinjskim modelima kako GLP-1 agonisti mogu prijeći KMB, zaštititi dopaminergične neurone u supstanciji nigri te sačuvati motorne i kognitivne funkcije. Takvi nalazi potkrepljuju pretpostavku da bi GLP-1 agonisti mogli biti nova učinkovita terapija za PD. Poremećaj u prometu inzulina u dijabetičara može dovesti do abnormalne ekspresije alfa-sinukleina, oštećenja funkcije mitohondrija, povećanja oksidacijskog stresa u mitohondrijima te poremećaj u regulaciji signalnog puta PI3K/AKT, što može potaknuti pojavnost i razvitak

PD.

Upala se sve više prepoznaje kao ključan čimbenik u patogenezi PD. Stoga se regulacija aktivnosti mikroglia smatra najvažnijom u neuroupali. Pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) pacijenata u ranoj fazi PD pokazalo se povećanje aktivnosti mikroglia, što može dovesti do gubitka neurona u PD i AD.

Zhang i sur. ustanovili su da semaglutid može spriječiti sniženje razine tirozin hidroksilaze, ublažiti upalu i povećati autofagiju, čime bi zaštitio dopaminergične neurone u supastanciji nigri i strijatumu. Druga studija pokazala je da se incidencija dijagnosticirane PD sa ŠBT2 razlikuje ovisno o antidijabetičkoj terapiji. Prevalencija PD uz korištenje DPP-4 inhibitora ili GLP-1 agonista pokazala se 36-60% nižom u usporedbi s ostalim oralnim antidijabeticima. Takvi rezultati ukazuju na veliki potencijal GLP-1 agonista u liječenju PD u budućnosti (Zhao i sur., 2021).

## **4.9. Mogućnosti za dodatni razvoj GLP-1 agonista**

### **4.9.1. Šećerna bolest tipa 1**

Sigurnost i učinkovitost liječenja ŠBT2 GLP-1 agonistima je pomno istražena, dok potencijal GLP-1 agonista za liječenje ŠBT1 ostaje djelomično neistražen. Iako su inzulintropni učinci GLP-1RA neiskoristivi u ŠBT2 zbog autoimune destrukcije beta stanica gušterače, studije koje su se bavile mehanizmima djelovanja pokazale su glukagonostatski učinak i odgođeno gastrično pražnjenje u pacijenata sa ŠBT2 nakon primjene GLP-1RA.

Najviše proučavan lijek iz ove skupine u svrhu liječenja ŠBT1 jest liraglutid. U studijama ADJUNCT ONE i ADJUNCT TWO uspoređivale su se s placebom doze liraglutida od 0,6, 1,2 i 1,8 mg kao dodatak inzulinskoj terapiji. Liraglutid od 1,2 i 1,8 mg pokazali su značajne redukcije HbA1c (0,15-0,35%), tjelesne mase (3,6-5,1kg ) i ukupne potrebne doze inzulina (procijenjenog omjera 0,9-0,95%). Međutim, u obje je studije liraglutid značajno povećao stopu simptomatske hipoglikemije i hiperglikemije s ketozom. Iz ovih sigurnosnih razloga proširenje indikacija za primjenu liraglutida kod ŠBT1 se nije dogodilo.

Eksenatid u primjeni 2xdnevno je dokazao statistički značajno gastrično pražnjenje, smanjenu sekreciju glukagona i smanjenu fluktuaciju razine glukoze nakon obroka kod pacijenata sa ŠBT1. Iako su prisutni rezultati koji pokazuju veći rizik od koristi za pacijente, oni ne isključuju povoljne učinke za sve podskupine pacijenata (primjerice pretili pacijenti sa ŠBT1 ili oni s visokim rizikom od KVB). Stoga su potrebne dodatne studije kako bi se odredila potencijalna uloga GLP-1RA, posebice kratkodjelujućih, u liječenju ŠBT1 (Nauck i sur., 2021; Guyton i sur., 2019; Andersen i sur., 2018).

### **4.9.2. Predijabetes**

Potencijal za liječenje predijabetesa GLP-1 agonistima primarno se krenuo istraživati za liraglutid. U SCALE studiji za pretilost i predijabetes uspoređivala se terapija liraglutidom od 3,0mg/ 1xdnevno s placebom kao dodatak smanjenom kalorijskom unosu i povećanoj fizičkoj aktivnosti u pacijenata s pretilošću i predijabetesom. Nakon tri godine početak dijabetesa je zabilježen kod 3% pacijenata liječenih liraglutidom u usporedbi s 11% u placebo skupini, te je značajno više pacijenata u skupini s liraglutidom ostvarilo normalnu toleranciju na glukozu – 66%; u odnosu na pacijente u placebo skupini – 36%. Međutim, broj pacijenata s ostvarenom

normalnom tolerancijom na glukozu se smanjio na 50% nakon 12 tjedana bez terapije, što upućuje da bi liraglutid mogao popravljati regulaciju glikemije bez moduliranja patofizioloških mehanizama u pozadini (Andersen i sur., 2018).

## 5. ZAKLJUČCI

- Inkretinski efekt je prepoznat kao važna sastavnica metaboličkog puta glukoze te je njegov poremećaj primijećen kao patološki mehanizam u ŠBT2.
- GLP-1 agonisti svoje osnovne učinke u liječenju hiperglikemije ostvaruju u beta stanicama gušterače nakon aktivacije brojnih signalnih putova kojima omogućuju sekreciju inzulina samo u prisutnosti povišene koncentracije glukoze što smanjuje rizik od hipoglikemije. Osim toga, potenciraju o glukozi ovisnu sekreciju glukagona koja isto pridonosi sniženju glikemije.
- Zahvaljujući širokoj rasprostranjenosti GLP-1 receptora u organizmu, ovi lijekovi ostvaruju i brojne pleiotropne učinke u različitim tkivima.
- Razlike između pojedinih GLP-1 agonista ovise o njihovoj strukturi i trajanju djelovanja te su odgovorne za različite farmakodinamske učinke i kliničke profile koji se ubrajaju u ključne faktore pri odabiru lijeka za individualnog pacijenta.
- GLP-1 agonisti uspješno smanjuju tjelesnu masu zbog čega su neki od njih indicirani za liječenje pretilosti. Djelujući perifernim mehanizmima usporavaju pražnjenje želuca, što dovodi do osjećaja sitosti i smanjenog apetita, a centralnom aktivacijom receptora u mozgu djeluju na centre za sitost. Osim toga, reguliraju adipogenezu i potiču diferencijaciju adipocita što također pridonosi smanjenju tjelesne mase.
- Svi GLP-1RA pokazuju dobru KV sigurnost i djeluju kardioprotektivno, iako mehanizmi još nisu potpuno razjašnjeni. Pružaju izravne učinke na srce i krvne žile, a neizravno djeluju putem regulacije glikemije, sniženja krvnog tlaka, smanjenja upale i oksidacijskog stresa.
- Imaju povoljne učinke na bubrege zbog već spomenutih neizravnih učinaka na krvni tlak, glikemiju i smanjenje težine, a izravnim djelovanjem povećavaju natriurezu. Zbog svojih renoprotektivnih djelovanja, mogu se kombinirati s komplementarnim hipoglikemicima u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću.
- Svojim neizravnim učincima GLP-1RA djeluju i na jetru, što je posebice važno jer pokazuju veliki potencijal da postanu nova terapija za NASH i NAFLD, bolesti jetre koje su usko povezane s pretilošću, inzulinskom rezistencijom i akumulacijom lipida u jetri.
- Također, GLP-1RA poboljšavaju lipidni profil te uspješno smanjuju postprandijalnu dislipidemiju.

- GLP-1RA su na životinjskim modelima pokazali neuroprotektivne učinke zbog čega se sada ispituju kao potencijalna terapija neurodegenerativnih bolesti. Osim što pospješuju smanjenje inzulinske rezistencije, smanjuju razinu patoloških markera i poboljšavaju memorijske procese, što je povezano s AD. Također, ublažavaju neuroupalu i posljedično štite dopaminergične neurone što je važno za PD.
- Iz sigurnosnih razloga korištenje GLP-1RA kod ŠBT1 nije preporučeno, no potrebno je daljnje istraživanje njihove potencijalne uloge jer bi za određene podskupine pacijenata mogli pružiti više koristi nego rizika.
- Iako GLP-1RA sa sigurnošću popravljaju glukoregulaciju i smanjuju pretilost, nije još u potpunosti jasno mogu li dovoljno modulirati patofiziološke mehanizme da bi bili primjereni za korištenje u predijabetesu.
- Kontinuirano istraživanje specifičnih mehanizama djelovanja GLP-1 agonista otvara put za razvoj lijekova i iskorištenje njihovog terapijskog potencijala, ne samo u ŠBT2 i pretilosti, već za različite poremećaje povezane sa srcem, jetrima, bubrežima i živčanim sustavom.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AC – adenilat ciklaza

AD – Alzheimerova bolest

ANP – atrij natrijuretski peptid

AS - ateroskleroza

BAT – smeđe adipozno tkivo (engl. brown adipose tissue)

cAMP – ciklički AMP

CVOT – Cardiovascular Outcome Trial

DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4

DR – dijabetička retinopatija

eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije (engl. estimated Glomerular Filtration Rate)

ELIXA - The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome

EMA - Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. European Medicine Agency)

eNOS – endogena NO-sintaza

ESRD - završni stadij bubrežne bolesti (eng. End Stage Renal Disease)

EXSCEL - Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and drug administration)

GIP - o glukozu ovisan inzulinotropni polipeptid

GIT – gastrointestinalni trakt

GLP-1 - glukagonu sličan peptid-1

GLP-1RA – agonist GLP-1 receptora

HbA1c – glikirani hemoglobin

HDL – lipoproteini visoke gustoće (od engl. high density lipoproteins)

IDF – Međunarodna federacija za dijabetes (engl. International Diabetes Federation)

IR – inzulinska rezistencija

KBB – kronična bubrežna bolest

KMB – krvno – moždana barijera

KV - kardiovaskularni

KVB – kardiovaskularna bolest

LDL – lipoproteini niske gustoće (od engl. low density lipoproteins)

LEAN - Liraglutide Efficacy and Action in NASH

LEADER - Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaja (engl. Major Adverse CV Events)

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (engl. NonAlcoholic Fatty Liver Disease)

NASH – nealkoholni steatohepatitis (engl. Nonalcoholic Steatohepatitis)

NFκB – nuklearni faktor kapa B (engl. Nuclear factor kappa B)

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test)

PD – Parkinsonova bolest

PIONEER-6 - Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

PPAR-γ - receptor za aktivator proliferacije peroksisoma tip gama (engl. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)

ROS – reaktivne kisikove specije

SA – sinus-atrijski

SGLT2 – kotransporter za natrij i glukozu tip 2

SUSTAIN-6 - Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

ŠBT1/2 – šećerna bolest tipa 1 ili 2

TG – trigliceridi

VLDL – lipoproteini vrlo niske gustoće (od engl. very low density lipoproteins)

WAT – bijelo adipozno tkivo (engl. white adipose tissue)



## 7. LITERATURA

American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 2020; 43(1), 14–31.

Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018, 14, 390–403

Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. *Endocr Connect*, 2021, 10(7), 200–212

Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 2020, 10(4), 174–188.

Bonaventura A, Carbone S, Dixon DL, Abbate A, Montecucco F. Pharmacologic strategies to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: focus on SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Journal of Internal Medicine*, 2019, 286(1), 16-31

Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: A comparative review. *Clinical Science*, 2018, 132(15) 1699–1709

Bukmir L, Smokrović H, Diminić-Lisica I, Ljubotina A, Popović B. Nealkoholna masna bolest jetre. *Pregled Acta Med Croatica*, 2015, 69, 305-310

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 1.12.2022.

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 1.12.2022.

Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1), 17–27.

Cvek, J, Mirošević Skvrce N, M., Vučić K., Andrić, A., Ortner Hadžiabdić, M. Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2. *Farmaceutski glasnik*, 2019, 75

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2018, 61(12), 2461–2498.

Dhir G, Cusi K. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity and non-alcoholic fatty liver disease: a novel therapeutic option. *J Investig Med*, 2018, 66, 7–10.

Diabetes Mellitus (DM) - Endocrine and Metabolic Disorders - MSD Manual Professional Edition, 2022, <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetes-mellitus-dm>, pristupljeno 3.9.2022.

FDA news release - FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014, 2021, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>, pristupljeno 5.12.2022.

Feingold KR. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. Endotext, 2022., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/>, pristupljeno 21.9.2022.

Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus - UpToDate, 2022, <https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-based-therapies-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus#H19>, pristupljeno 10.1.2023.

Guyton, J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76(21), 1739–1748.

HALMED Baza lijekova, ATK skupina A10BJ, 2023., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>, pristupljeno 10.1.2023

Helmstädter J, Keppeler K, Küster L, Münzel T, Daiber A, Sebastian S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits—The role of the GLP-1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2022, 179, 659–676.

IDF Diabetes Atlas, Tenth Edition, 2022., <https://diabetesatlas.org/>, pristupljeno 3.9.2022.

Kang YM, Jung CH. Effects of Incretin-Based Therapies on Diabetic Microvascular Complications. 2017, *Endocrinol Metab*, 32, 316-325

Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izdanje. McGraw Hill, New York, 2018.

Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol*, 2020, 11(967).

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 1.12.2022.

Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(12), 728–742

MSD Priručnik dijagnostike i Diabetes mellitus, 2014, <http://www.msdprirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>, pristupljeno 18.9.2022.

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, 46.

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 1.12.2022.

Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. 2016, *Liječ Vjesn.* 138, 1-21.

Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in diabetes. *Front. Immunol*, 2015, 6(386).

Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2017, 66, 180–190.

Rowlands J, Heng, J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front. Endocrinol*, 2018, 9 (672).

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 1.12.2022.

Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(142).

Saxenda,      INN-liraglutide,      Sažetak      opisa      svojstava      lijeka,  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 1.12.2022.

Sloan LA. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects. *Journal of Diabetes*, 2019, 11, 938–948.

Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho, LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(157).

Šećerna bolest - Hrvatska enciklopedija, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021.,  
<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=59406>, pristupljeno 29.8.2022.

The Ominous Octet - <https://education.steady.health/hc/en-us/articles/360052231513-The-Ominous-Octet>, pristupljeno 12.1.2023.

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 1.12.2022.

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 1.12.2022.

Wegovy,      INN-semaglutide,      Sažetak      opisa      svojstava      lijeka,  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 1.12.2022.

Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(721135).

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

GLP-1 agonisti su lijekovi koji pripadaju skupini inkretinomimetika što znači da svoj osnovni hipoglikemijski mehanizam ostvaruju aktivacijom inkretinskog sustava koji omogućuje sekreciju inzulina ovisno o glukozi. Dije se na kratkodjelujuće i dugodjelujuće te ovisno o aktivnosti i strukturi pokazuju različite farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike. Veoma su dobro prihvaćeni kao terapija ŠBT2, no zahvaljujući sposobnosti smanjenja tjelesne mase neki se od njih registriraju i za liječenje pretilosti. Njihovi dodatni potencijali se godinama neiscrпно istražuju te pokazuju brojne pleiotropne učinke. Djelomično zahvaljujući činjenici da su GLP-1 receptori prisutni u brojnim tkivima jer putem njih ostvaruju svoje učinke, GLP-1 agonisti pokazali su kardioprotektivne, renoprotektivne, hepatoprotektivne i neuroprotektivne učinke, a brojne studije i dalje pokušavaju razlučiti njihove mehanizme kako bi se ovi lijekovi istaknuli kao nove moguće opcije u liječenju ne samo ŠBT2 i pretilosti, već i brojnih komorbiditeta koji prate ova stanja, a uključuju poremećaje vezane uz srce, bubrege, jetru i živčani sustav.

GLP-1 agonists are a group of incretin mimetic drugs, therefore they activate the incretin system as their primary goal which allows glucose-dependent insulin secretion. They can be divided into short-acting or long-acting agents depending on their activity and structure by which they differ in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. They are widely accepted as T2DM therapy, yet some of them are used for managing obesity due to their ability to promote weight loss. Their additional potentials are being investigated with continuing efforts and have revealed multiple pleiotropic effects. Owing to the fact that GLP-1 receptors are present in multiple organ tissues, GLP-1 agonists have shown cardioprotective, renoprotective, hepatoprotective, and neuroprotective effects, while numerous studies are trying to elucidate their specific mechanisms for them to become potential novel therapy, not only for T2DM and obesity but also for numerous comorbidities that accompany these conditions and include heart, kidney, liver, and nervous system disorders.

**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

### PLEIOTROPNI UČINCI GLP1-AGONISTA

Tea Rotim

#### SAŽETAK

GLP-1 agonisti su lijekovi koji pripadaju skupini inkretinomimetika što znači da svoj osnovni hipoglikemijski mehanizam ostvaruju aktivacijom inkretinskog sustava koji omogućuje sekreciju inzulina ovisno o glukozi. Dijele se na kratkodjelujuće i dugodjelujuće te ovisno o aktivnosti i strukturi pokazuju različite farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike. Veoma su dobro prihvaćeni kao terapija ŠBT2, no zahvaljujući sposobnosti smanjenja tjelesne mase neki se od njih registriraju i za liječenje pretilosti. Njihovi dodatni potencijali se godinama neiscrpno istražuju te pokazuju brojne pleiotropne učinke. Djelomično zahvaljujući činjenici da su GLP-1 receptori prisutni u brojnim tkivima jer putem njih ostvaruju svoje učinke, GLP-1 agonisti pokazali su kardioprotektivne, renoprotektivne, hepatoprotektivne i neuroprotektivne učinke, a brojne studije i dalje pokušavaju razlučiti njihove mehanizme kako bi se ovi lijekovi istaknuli kao nove moguće opcije u liječenju ne samo ŠBT2 i pretilosti, već i brojnih komorbiditeta koji prate ova stanja, a uključuju poremećaje vezane uz srce, bubrege, jetru i živčani sustav.

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

Rad sadrži: 53 stranica, 5 slika, 4 tablice i 42 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: GLP1-agonisti, pleiotropni učinci, šećerna bolest, antidijabetici

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. Marija Grdić Rajković**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2023.



## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### PLEIOTROPIC EFFECTS OF GLP1-AGONISTS

**Tea Rotim**

#### SUMMARY

GLP-1 agonists are a group of incretin mimetic drugs, therefore they activate the incretin system as their primary goal which allows glucose-dependent insulin secretion. They can be divided into short-acting or long-acting agents depending on their activity and structure by which they differ in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. They are widely accepted as T2DM therapy, yet some of them are used for managing obesity due to their ability to promote weight loss. Their additional potentials are being investigated with continuing efforts and have revealed multiple pleiotropic effects. Owing to the fact that GLP-1 receptors are present in multiple organ tissues, GLP-1 agonists have shown cardioprotective, renoprotective, hepatoprotective, and neuroprotective effects, while numerous studies are trying to elucidate their specific mechanisms for them to become potential novel therapy, not only for T2DM and obesity but also for numerous comorbidities that accompany these conditions and include heart, kidney, liver, and nervous system disorders.

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

Thesis includes: 53 pages, 5 figures, 4 tables and 42 references. Original is in Croatian language.

Keywords: GLP1-agonists, pleiotropic effects, diabetes, antidiabetics

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  
**Marija Grdić Rajković, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: Mart 2023.