

# Značaj GLP-1 agonista u kliničkoj praksi

---

Jurlina, Matko

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

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:163:976024>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-31**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Matko Jurlina**

**ZNAČAJ GLP-1 AGONISTA U KLINIČKOJ PRAKSI**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2023.**

**Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija**

**Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med., specijalistica kliničke farmakologije s toksikologijom**

**Specijalistički rad obranjen je dana 12. listopada 2023. u 11:00 sati na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu (online), pred povjerenstvom u sastavu:**

**1. dr. sc. Ivana Samardžić, znanstvena suradnica**

**KB Dubrava**

**2. izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica**

**KBC Osijek**

**Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku**

**Medicinski fakultet**

**3. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**

**Sveučilište u Zagrebu**

**Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

**Rad ima 95 listova.**

## **PREDGOVOR**

Ovaj rad izrađen je u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija “Klinička farmacija” Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Suzane Mimica, dr. med., specijalistice kliničke farmakologije s toksikologijom.

*Hvala svim profesorima Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu za stečeno znanje i sposobnosti iz ovog znanstvenog područja. Posebno zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Suzani Mimica, dr. med., specijalistici kliničke farmakologije s toksikologijom na suradnji, stručnoj pomoći, mentorstvu i svim prijedlozima za ovaj završni specijalistički rad. Zahvaljujem svojim roditeljima i braći te prijateljima i suradnicima koji su mi pružali potporu tijekom poslijediplomskog specijalističkog studija.*

## Sažetak

Šećerna bolest tip 2 je jedan od vodećih uzroka smrti u suvremenom svijetu. Razina glukoze u krvi je povezana sa razvojem kardiovaskularnih bolesti, bubrežnih bolesti, pretilosti i ostalih bolesti koje proizlaze iz makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tip 2. Antihiperглиkemiци su lijekovi izbora u terapiji hiperглиkemije koji imaju dokazanu djelotvornost u smanjenju povišene razine glukoze u krvi. Zbog pojavnosti ne adherencije u terapiji i loše kontrole glikemije u krvi koristeći neke od antihiperглиkemika poboljšanje kvalitete života pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 2 je svakodnevni cilj. GLP-1 agonisti su antihiperглиkemiци koji svojim načinom i učestalošću primjene uz pozitivnu kliničku značajnu djelotvornost i na druga tkiva u organizmu povećavaju adherenciju u terapiji i učinkovito smanjuju povišenu razinu glukoze u krvi. Povećana zainteresiranost među znanstvenicima za istraživanje GLP-1 agonista postoji zbog njihovog kvalitetnog djelovanja i dodatnih mogućnosti koje ovi lijekovi posjeduju u liječenju pacijenata.

U radu se prikazuje farmakodinamika, farmakokinetika GLP-1 agonista. Navodi se utjecaj GLP-1 agonista na: mikrovaskularne posljedice šećerne bolesti tip 2, makrovaskularne posljedice šećerne bolesti tip 2, tjelesnu težinu, kardiovaskularnu sigurnost, renoprotekciju i smanjenje razine glukoze u krvi. Komparativnom analizom te prikazom prikupljenih znanstvenih radova, koji su korišteni u ovom istraživanju, rad propituje potrebu dodatnog istraživanja GLP-1 agonista. Ovo je pregledni, teorijski rad, a obrađuje lijekove koji se koriste u liječenju šećerne bolesti tip 2, jedne od najzastupljenijih bolesti u svijetu. Za izradu rada koristi se sustavno pretraživanje literature prema temi i predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraga literature se provodi putem online baza podataka: *PubMed*, *UpToDate*, *Cochrane* i *Elsevier*. Koriste se još i stručni članci, smjernice, priručnici te podaci službenih web-stranica važnih za temu istraživanja. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka

sadržavaju sljedeće pojmove: *GLP-1 agonist, type 2 diabetes, clinical, effect, cardiovascular, importance, glucose*. U literaturi su identificirani mogući mehanizmi djelovanja GLP-1 agonista na snižavanje glukoze u krvi te fizikalno-kemijska svojstva GLP-1 agonista zbog kojih ovi lijekovi imaju velik značaj za kliničku praksu. Proučavaju se tipovi GLP-1 agonista, njihov kemijski sastav, doze, svojstva i učinci važni za kliničku praksu u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uz kritički osvrt.

Učinci GLP-1 agonista na ljudski organizam posljedica su njihovog mehanizma djelovanja u kojem dolazi do interakcije s GLP-1 receptorom što dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog cikličkog adenozinmonofosfata. Lučenje inzulina ovisno je o glukozi i u slučaju povišene koncentracije glukoze u krvi se luči inzulin iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. GLP-1 agonisti smanjuju lučenje glukagona. Također djeluju i usporavanjem želuca, čime se smanjuje apsorpcija glukoze iz hrane nakon obroka. Prikazane znanstveno utvrđene činjenice govore o tome da su GLP-1 agonisti djelotvorniji od nekih drugih antihiperглиkemika i u smanjenju tjelesne težine, normalizaciji glikemije te zaštiti kardiovaskularnog sustava, bubrežnog sustava i drugih tkiva u organizmu. Strukturiranim pregledom ovaj rad omogućava brzo pronalaženje činjenica koje su važne za: pacijente oboljele od šećerne bolesti tip 2, znanost, struku i kliničku praksu.

## Summary

Type 2 diabetes is one of the leading causes of death in the modern world. The level of glucose in the blood is associated with the development of cardiovascular diseases, kidney diseases, obesity and other diseases resulting from macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. Antihyperglycemic drugs are the drugs of choice in the treatment of hyperglycemia, which have proven effectiveness in reducing elevated blood glucose levels. Due to the occurrence of non-adherence in therapy and poor blood glucose control using some antihyperglycemic drugs, improving the quality of life of patients with type 2 diabetes is a daily goal. GLP-1 agonists are antihyperglycemic drugs that, by their method and frequency of administration, have a positive clinical effect on other tissues in the body and increase adherence to therapy and effectively reduce elevated blood glucose levels. There is an increased interest among scientists in the research of GLP-1 agonists because of their high-quality effects and the additional possibilities that these drugs have in the treatment of patients.

The paper presents the pharmacodynamics, pharmacokinetics of GLP-1 agonists. The influence of GLP-1 agonists on: microvascular consequences of type 2 diabetes, macrovascular consequences of type 2 diabetes, body weight, cardiovascular safety, renoprotection and reduction of blood glucose levels is stated. Through a comparative analysis and presentation of the collected scientific papers, which were used in this research, the paper questions the need for additional research on GLP-1 agonists. This is an overview, theoretical paper, and it deals with the drugs used in the treatment of type 2 diabetes, one of the most prevalent diseases in the world. A systematic search of the literature according to the topic and subject of the research, authors and journal is used for the preparation of the paper. Literature search is carried out through online databases: PubMed, UpToDate, Cochrane and Elsevier. Expert articles, guidelines, manuals and data from official websites relevant to the research topic will also be

used. Keywords for searching databases include the following terms: GLP-1 agonist, type 2 diabetes, clinical, effect, cardiovascular, importance, glucose. In the literature, the possible mechanisms of action of GLP-1 agonists on lowering blood glucose and the physicochemical properties of GLP-1 agonists, which make these drugs of great importance for clinical practice, have been identified. The types of GLP-1 agonists, their chemical composition, doses, properties and effects important for clinical practice in the treatment of type 2 diabetes are studied with a critical review.

The effects of GLP-1 agonists on the human body are a consequence of their mechanism of action in which there is an interaction with the GLP-1 receptor, which leads to an increase in the concentration of intracellular cyclic adenosine monophosphate. Secretion of insulin is dependent on glucose, and in case of elevated blood glucose concentration, insulin is secreted from the  $\beta$  cells of pancreatic islets of Langerhans. GLP-1 agonists reduce glucagon secretion. They also act by slowing down the stomach, which reduces the absorption of glucose from food after a meal. The presented scientifically proven facts show that GLP-1 agonists are more effective than some other antihyperglycemic drugs in reducing body weight, normalizing glycemia, and protecting the cardiovascular system, kidney system, and other tissues in the body. With a structured review, this paper enables quick finding of facts that are important for: patients with type 2 diabetes, science, profession and clinical practice.



# Sadržaj

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija šećerne bolesti.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Komplikacije šećerne bolesti .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Antihiperглиkemiци.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.1. Kemijska struktura GLP-1.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4. Farmakološki profili odabranih GLP-1 agonista .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4.1. Dulaglutid.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4.2. Eksenatid .....</b>	<b>18</b>
<b>1.4.3. Lixisenatid .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.4. Liraglutid .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.5. Semaglutid.....</b>	<b>25</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>28</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. Farmakološka podloga primjene GLP-1 agonista u liječenju šećerne bolesti tip 2 i ostala klinički značajna djelovanja.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2. Pregled odabranih najvažnijih kliničkih studija kontrole glikemije.....</b>	<b>33</b>
<b>3.2.1. UKPDS .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2.2. DCCT.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2.3. ACCORD .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2.4. ADVANCE.....</b>	<b>35</b>
<b>3.2.5. VADT.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2.6. Procjena studija intenzivne kontrole glikemije .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3. Pregled odabranih najvažnijih kliničkih studija GLP-1 agonista s djelovanjem na kardiovaskularni sustav.....</b>	<b>39</b>
<b>3.3.1. EXSCEL .....</b>	<b>39</b>
<b>3.3.2. ELIXA .....</b>	<b>40</b>
<b>3.3.3. LEADER .....</b>	<b>40</b>
<b>3.3.4. SUSTAIN-6 .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.5. REWIND .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.6. PIONEER-6 .....</b>	<b>42</b>
<b>3.4. Pregled odabranih kliničkih studija i djelovanja GLP-1 agonista na smanjenje tjelesne težine.....</b>	<b>43</b>
<b>3.4.1. SCALE.....</b>	<b>43</b>

3.4.2. STEP .....	44
3.4.3. SELECT .....	44
3.4.4. Prikaz djelovanja ostalih GLP-1 agonista na tjelesnu težinu .....	45
<b>3.5. Pregled odabranih kliničkih studija i djelovanja GLP-1 agonista s renoprotektivnim karakteristikama .....</b>	<b>46</b>
3.5.1. FLOW .....	46
3.5.2. Pregled renoprotektivnog djelovanja ostalih GLP-1 agonista .....	46
3.5.3. Prikaz renoprotektivnog mehanizma djelovanja GLP-1 agonista .....	54
<b>3.6. Pregled pozitivnih djelovanja GLP-1 agonista na druga tkiva u organizmu čovjeka.....</b>	<b>55</b>
3.6.1. Utjecaj GLP-1 agonista na jetru .....	55
3.6.2. Utjecaj GLP-1 agonista na mozak .....	56
3.6.3. Utjecaj GLP-1 agonista na proteine i stanice.....	56
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>58</b>
<b>4.1. Značaj odabranih farmakokinetičkih parametara i ostalih svojstava GLP-1 agonista na učinak smanjenja glukoze u krvi .....</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Značaj GLP-1 agonista na smanjenje kardiovaskularnog rizika .....</b>	<b>60</b>
<b>4.3. Značaj GLP-1 agonista na smanjenje tjelesne težine.....</b>	<b>61</b>
<b>4.4. Renoprotektivni značaj GLP-1 agonista .....</b>	<b>62</b>
<b>4.5. Značaj ostalih pozitivnih djelovanja GLP-1 agonista .....</b>	<b>63</b>
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>65</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>67</b>
<b>7. POPIS SKRAĆENICA .....</b>	<b>84</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>86</b>

# 1. Uvod i pregled područja istraživanja

## 1.1. Definicija šećerne bolesti

Posljedica nedovoljnog djelovanja inzulina, njegova nedostatnog lučenja ili oboje, naziva se hiperglikemija i karakteristika je skupine metaboličkih bolesti nazvanih zajedničkim imenom šećerna bolest. Duže vremena prisutna hiperglikemija ostavlja dugotrajna oštećenja na ljudski organizam, koja se očituju disfunkcijom, zatajenjem organskih sustava u ljudskom organizmu. Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti primjećuju se poremećaji u radu očiju, bubrega, živaca, srca i krvnih žila (1).

Stages Types	Normoglycemia	Hyperglycemia		
	Normal Glucose Regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose (Prediabetes)	Not insulin requiring	Insulin requiring for control Insulin requiring for survival
Type 1*	←—————→	←—————→	←—————→	←—————→
Type 2	←————→	←————→	←————→	←————→
Other Specific Types**	←————→	←————→	←————→	←————→
Gestational Diabetes**	←————→	←————→	←————→	←————→

Slika 1. Poremećaji glikemije (2)

Razlikujemo šećernu bolest tip 1, tip 2, gestacijsku te ostale specifične tipove.

U terapiji šećerne bolesti tip 2 prema ADA (*engl.* American Diabetes Association) ciljevima izmjerena vrijednost za: GUP-PP (*engl.* plasma glucose-postprandial glucose) (mmol/l) treba biti manja od 10 mmol/l, HbA1c (*engl.* glycated hemoglobin) (%) treba biti manja od 7,0%, GUP-NT (*engl.* plasma glucose-in the morning on an empty stomach) (mmol/l) treba biti u rasponu od 3,9 – 7,2 mmol/l. Kada se prate IDF (*engl.* International Diabetes Federation) - ciljevi izmjerena vrijednost za: GUP-PP (mmol/l) treba biti manja od 7,8 mmol/l, HbA1c (%)

treba biti manja od 6,5%, GUP-NT (mmol/l) treba biti manja od 5,5 mmol/l. Kao normalna razina se prihvaćaju sljedeće izmjerene vrijednosti: GUP-PP (mmol/l) treba biti manja od 7,8 mmol/l, HbA1c (%) treba biti u rasponu od 4% - 6%, GUP-NT (mmol/l) treba biti manja od 6,1 mmol/l (3).

## **1.2. Komplikacije šećerne bolesti**

Šećerna bolest tip 2 i komplikacije te bolesti prisutne su sve više kod ljudi i predstavljaju ozbiljan problem za čovječanstvo. Dobrom kontrolom šećerne bolesti tip 2 i održavanjem normoglikemije poboljšava se kvaliteta života oboljelog pacijenta i smanjuju komplikacije šećerne bolesti tip 2. U potrazi za što boljim lijekom za šećernu bolest tip 2 otkriveni su GLP-1 agonisti (*engl.* glucagon-like peptid-1). S tim lijekovima pristupa se načinu liječenja koji se temelji na terapiji inkretinom te se regulira metabolizam glukoze na više načina. Lijekovi iz terapijske skupine GLP-1 agonista imaju opravdanu djelotvornost te potencijal da budu iznad konvencionalnih antihiperglikemika, posjeduju svoju učinkovitost, razlikuju se u strukturnim modifikacijama, ali mogu pokazati i štetan učinak ili toksičnost koja se još istražuje. GLP-1 agonisti su lijekovi koji svojim učincima mogu utjecati na same komplikacije šećerne bolesti tip 2, za što se i provode razna istraživanja u kliničkoj praksi (4).

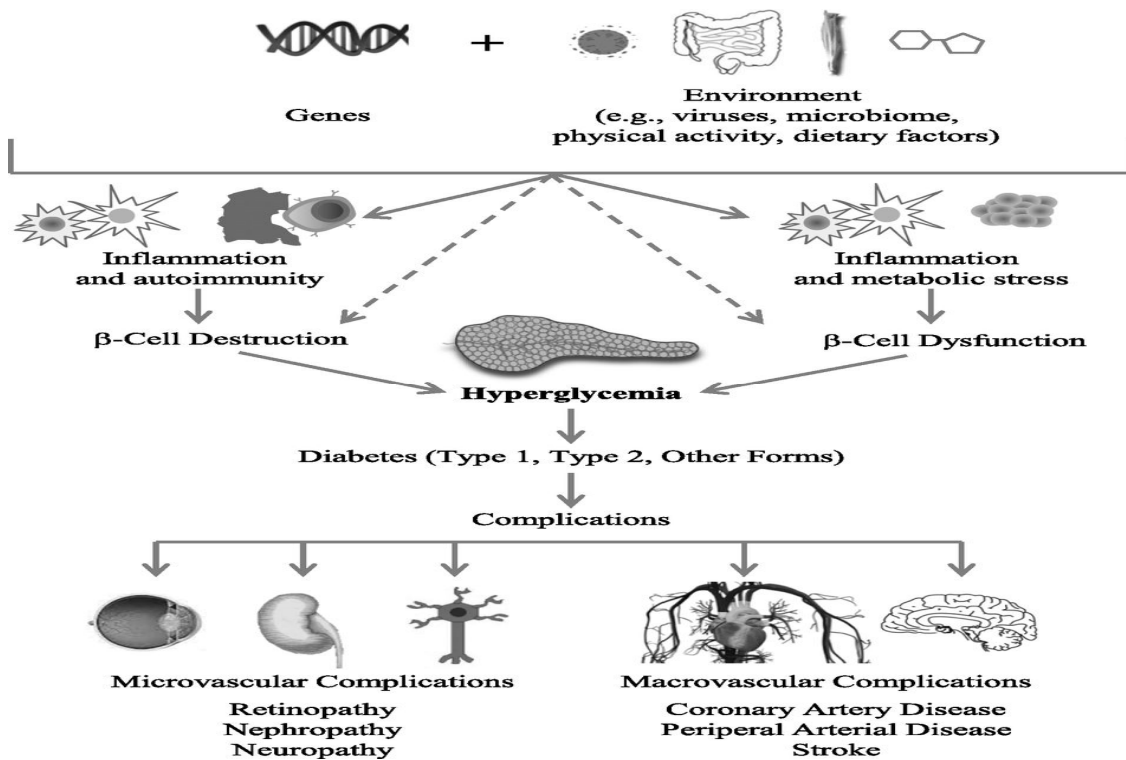
Šećerna bolest tip 2 utječe na svaku dobnu skupinu te zbog svog epidemijskog kumulativnog učinka ima utjecaj na ekonomiju širom svijeta. Iz podataka Međunarodne federacije za šećernu bolest, 2015. godine je zabilježeno 415 milijuna oboljelih od šećerne bolesti širom svijeta. Godine 2040. predviđa se broj oboljelih više od 640 milijuna. Kod pacijenata kod kojih se kasnije otkrije prisustvo oboljenja od šećerne bolesti moguće su veće komplikacije šećerne bolesti. Tako i kod pacijenata koji nisu ni svjesni da boluju od te bolesti (5).

Kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tip 1 i tip 2 česte su komplikacije ove bolesti koje su odgovorne za značajan morbiditet i smrtnost. Komplikacije šećerne bolesti dijele se na akutne i kronične. Akutne komplikacije šećerne bolesti su: hipoglikemija, hiperglikemija i

dijabetička ketoacidoza. Kronične komplikacije šećerne bolesti mogu biti mikrovaskularne i makrovaskularne, od kojih su mikrovaskularne znatno prisutnije kod oboljelih pacijenata. Mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti, uz komplikaciju sindroma dijabetičkog stopala, ubrajaju se u jednu kategoriju komplikacija. U drugu kategoriju komplikacija ubrajaju se: bolesti zuba, smanjena otpornost na infekcije i komplikacije kod porođaja u žena s dijagnosticiranom gestacijskom šećernom bolešću (6, 7).

Nedavna istraživanja pokazuju kako niži socioekonomski status rezultira većom stopom morbiditeta i smrtnosti kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 1. Zastupljenost šećerne bolesti tip 1 varira širom svijeta, a ovisi o interakciji između genetske osjetljivosti i određenih čimbenika okoliša (8).

Vezano za šećernu bolest tip 2 može se reći da je pretilost jedan od faktora koji najviše doprinosi oboljenju od te bolesti. U provedenom istraživanju u sjevernoj Indiji otkriveno je da pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tip 2 i nisu pretili imaju više razine glukagona u plazmi za razliku od pacijenata koji ne boluju od šećerne bolesti tip 2. Dobivene razine glukagona u plazmi pozitivno koreliraju s trbušnom masnoćom, potkožnom pretilosti i intraabdominalnom masnoćom. Uzimajući u obzir dobivene rezultate može se pristupiti daljnjim istraživanjima kako pacijenti koji nisu pretili mogu razviti šećernu bolest tip 2 (9).



Slika 2. Faktori koji mogu utjecati na nastajanje šećerne bolesti i komplikacija (10)

Faktori koji mogu utjecati na nastajanje šećerne bolesti prikazani su na slici. Okolišne faktore, kao što su fizička aktivnost, prehrambene navike, pušenje, izlaganje štetnim tvarima, možemo smatrati promjenjivim faktorima jer pacijenti svojim pravilnim ponašanjem mogu pridonijeti manjem riziku od razvijanja šećerne bolesti. Gene trenutno smatramo nepromjenjivim faktorima, kao što su spol, dob, anamneza šećerne bolesti u obitelji i rodbini, rasa (11).

Šećerna bolest tip 2 ima velike posljedice na ljudski organizam i svojim sve zastupljenijim prisustvom znatno utječe na zdravlje ljudi.

U mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2 ubrajaju se: nefropatija, retinopatija, neuropatija i seksualna disfunkcija koja je posljedica disfunkcije endotela. U provedenom istraživanju koje je uključilo pregled podataka iz kliničkih studija vezanih uz mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti dobiveni su sljedeći rezultati: 25% pacijenata uz šećernu bolest tip 2 boluje od nefropatije i retinopatije, 50% pacijenata uz šećernu bolest tip 2 boluje od neuropatije, dok je od seksualne disfunkcije oboljelo 35 – 90% muškaraca sa šećernom bolesti

tip 2. Za razvoj ovih mikrovaskularnih komplikacija faktori rizika su duljina oboljenja od šećerne bolesti tip 2, povišeni krvni tlak i lipidi u krvi. Stoga je potrebno rano otkrivanje oboljenja od šećerne bolesti tip 2 kao i prepoznavanja mikrovaskularnih komplikacija kako bi se brže pristupilo liječenju i prevenciji, čime bi se poboljšala kvaliteta života oboljelih od šećerne bolesti tip 2 (12).

U makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2 ubrajaju se: kardiovaskularne bolesti, kardiomiopatija, aritmija srca, koronarna bolest srca, iznenadna smrt, cerebrovaskularna bolest, moždani udar i bolest perifernih arterija. Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2 često se susreću i druge bolesti kao što su hipertenzija, pretilost i hiperlipidemija. U raznim kliničkim ispitivanjima prisutna je povezanost kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tip 2 te su kardiovaskularne komplikacije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2 zastupljenije u istraživanju od ostalih komplikacija zbog toga što je upravo najveća smrtnost osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2 uzrokovana kardiovaskularnim bolestima. Ostale komplikacije šećerne bolesti tip 2 također se istražuju (13).

Preporuke britanskog udruženja osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2 kod komplikacija šećerne bolesti i mogućih zdravstvenih problema mogu se sažeti na savjete u raznim zdravstvenim situacijama, a to su (14):

- *Dijabetička ketoacidoza*

Preporuka je mjeriti ketone u urinu kada je glukoza u krvi veća od 240 mg/dl (13,3 mmol/l). U slučaju bolesti ili povišenih vrijednosti glukoze u krvi ketoni se mogu mjeriti svakih 6 sati.

- *Dijabetička neuropatija*

Preporuka je održavati normalnu razinu glukoze u krvi, provodi se mjerenje HbA1c barem dva puta godišnje ili svaka tri mjeseca kako bi se preveniralo nastajanje oštećenja

živaca. Potrebno je redovno koristiti lijekove, provoditi tjelesnu aktivnost te planirati obroke.

- *Komplikacije kože*

Preporuka je dobro kontrolirati šećernu bolest, održavati kožu suhom i čistom, izbjegavati vruću vodu, održavati kožu hidriranom, u slučaju ogrebotine ili porezotine odmah primijeniti prvu pomoć, boraviti u prostorijama s dovoljno vlage, koristiti nježne šampone i posebnu pažnju obratiti na stopala te posjetiti dermatologa ukoliko je to potrebno.

- *Komplikacije vida*

Preporuka je redovno kontrolirati očni tlak i spriječiti moguće nastajanje očne katarakte nošenjem sunčanih i odgovarajućih naočala. U slučaju dijabetičke retinopatije preporuča se zahvat raspršene fotokoagulacije, žarišne fotokoagulacije, vitrektomije.

- *Bolesti bubrega*

Preporuka je održavati strogu kontrolu glukoze u krvi kako bi se smanjio rizik od mikroalbuminurije. Određuje se kreatinin u urinu koji bi trebao biti manje od 30 mg/g. Vrijednosti brzine glomerularne filtracije također se određuju, a trebale bi biti iznad 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- *Kardiovaskularne bolesti*

Preporuka je vježbati barem 150 minuta tjedno, ne sjediti dulje od 30 min, indeks tjelesne mase održavati u rasponu od 18,5 do 24,9, redovno i pravilno uzimati lijekove, izbjegavati stres te koristiti pravilnu prehranu koja se većim dijelom sastoji od povrća i voće, neprerađenih žitarica, a manjim dijelom od šećera i mesa.



- *Visok krvni tlak*

Preporuka je održavati vrijednosti krvnog tlaka ispod razina 140/90 mmHg ako nema srčanih problema, a ako oni postoje, te vrijednosti trebale bi biti niže od 130/80 mmHg.

- *Moždani udar*

Preporuka je održavati strogu kontrolu glukoze u krvi i provoditi brigu za zdravlje.

### **1.3. Antihiperглиkemiци**

GLP-1 agonisti su lijekovi koji su indicirani za liječenje šećerne bolesti tip 2. Lijekovi iz te skupine pokazuju značajan potencijal i sigurnost za upravljanje šećernom bolesti tip 2 (4). U terapiji šećerne bolesti cilj je postići odgovarajuće stanje glikemije, tj. normoglikemiju i smanjiti mogućnost nastajanja komplikacija šećerne bolesti. Pri tome se koristi i farmakoterapija, uz ostale bitne preventivne mjere. Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tip 2 nazivaju se antihiperглиkemiци i svrstavaju se u sljedeće farmakoterapijske skupine: sulfonilureje, bigvanidi (metformin), tiazolidindioni, blokatori  $\alpha$ -glukozidaze, meglitinidi, inhibitori dipeptidil peptidaze-4, inhibitori SGLT-2 (*engl.* sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) receptora i agonisti GLP-1 receptora. Noviji lijekovi koji se koriste kod liječenja bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip 2 su GLP-1 agonisti čiji se značaj za kliničku praksu prikazuje u ovome radu. U ovome preglednom radu bit će kao predmet istraživanja prikazana pronađena i dostupna istraživanja za sljedeće GLP-1 agoniste koji se koriste u Republici Hrvatskoj: dulaglutid, eksenatid, liksisenatid, liraglutid i semaglutid. Istraživanja koja se provode za GLP-1 agoniste i njihov značaj u kliničkoj praksi su: održavanje normalne razine glukoze u krvi, utjecaj na kardiovaskularne probleme, tjelesnu težinu, utjecaj na mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2, makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2 i učinci na druga tkiva u organizmu čovjeka.

### *DERIVATI SULFONILUREJE*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se: glibenklamid, glimepirid, glipizid, gliburid, gliklazid i glikvidon. Mehanizam djelovanja ovih lijekova je da se vežu za K<sup>+</sup>-ATP kanale (*engl.* ATP-sensitive potassium channel) koji se nalaze na β stanicama Langerhansovih otočića gušterače, zatvaraju ih te na taj način dolazi do depolarizacije stanica i izlučivanja inzulina koje je neovisno o glukozi. Glibenklamid može razviti hipoglikemiju koja je jedan od rizika za kardiovaskularne probleme i smrt. Ostali lijekovi iz ove skupine imaju karakteristiku visokog smanjivanja HbA1c za 1 – 2%, povećanja tjelesne težine i također rizik od nastajanja hipoglikemije (15 - 17).

### *BIGVANIDI*

U ovu skupinu lijekova ubraja se metformin. Lijek metformin predstavlja zlatni standard u farmakoterapiji šećerne bolesti tip 2, a koristi se posljednjih 60 godina. Iako ga mnogi pacijenti koriste, nije kod svih prisutno poboljšanje kvalitete života te je potrebna promjena ili dopuna farmakoterapije. Djeluje tako da u jetri inhibira enzim glicerolfosfat dehidrogenazu koji se nalazi u hepatocitnim mitohondrijima. Takvo djelovanje rezultira smanjenim nastajanjem glukoze iz laktata i glicerola te dolazi do smanjenja glukoneogeneze. Metformin smanjuje tjelesnu težinu ili ona ostaje nepromijenjena, a HbA1c smanjuje za 1 – 1,5% (15 - 19).

### *TIAZOLIDINDIONI*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se rosiglitazon i pioglitazon. Djeluju tako da aktiviraju PPAR- $\gamma$  (*engl.* peroxisome proliferator- activated receptor gamma) receptor čime dolazi do smanjenja triglicerida u jetri, povećanja HDL (*engl.* high-density lipoprotein) i smanjenja upalnih citokina. Aktivacijom navedenog receptora koji se nalazi na staničnoj površini povećava se osjetljivost skeletnih mišića na inzulin i smanjuje proizvodnja glukoze u jetri. Ovi lijekovi smanjuju HbA1c

za 1 – 1,2%, ali svojim neželjenim učincima dovode do porasta tjelesne težine i mogućih srčanih problema (15, 20).

#### *BLOKATORI $\alpha$ -GLUKOZIDAZE*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se akarboza i miglitol. Djeluju tako da inhibiraju enzim  $\alpha$ -glukozidazu u crijevima, a to je enzim koji sudjeluje u razgradnji određenih ugljikohidrata do glukoze. Rezultat tog djelovanja je smanjenje količine glukoze koja se može apsorbirati u crijevima, zbog čega će biti i razina glukoze u krvi niža. Ovi lijekovi smanjuju vrijednosti HbA1c za 1% (15, 21).

#### *MEGLITINIDI*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se repaglinid i nateglinid. Djeluju tako da se vežu za  $K^+$ -ATP kanale koji se nalaze na  $\beta$  stanicama Langerhansovih otočića gušterače, dakle djeluju isto kao sulfonilureje. Događa se inaktivacija istog receptora, ali tijekom kraćeg razdoblja. Vrijednosti HbA1c bit će snižene za 1,5 – 2,0% koristeći lijek repaglinid, a u slučaju korištenja lijeka nateglinid doći će do smanjenja HbA1c u rasponu od 0,6 – 1,2% (22).

#### *INHIBITORI ENZIMA DPP-4*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se: sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin, linagliptin i alogliptin. Ovi lijekovi djeluju tako da inhibiraju enzim DPP-4 (*engl.* dipeptidyl peptidase-4) i time povećavaju koncentraciju GLP-1 i GIP (*engl.* gastric inhibitory polypeptide). Takvim djelovanjem posredno će se osloboditi inzulin, smanjiti izlučivanje glukagona. Ovi lijekovi će smanjiti tjelesnu težinu. HbA1c smanjit će se upotrebom ovih lijekova za 0,75% (15, 23).

#### *INHIBITORI SGLT-2 RECEPTORA*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se: dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin i ertugliflozin. Djeluju tako da inhibiraju suprijenosnika natrija i glukoze na membranama bubrežnih tubula,

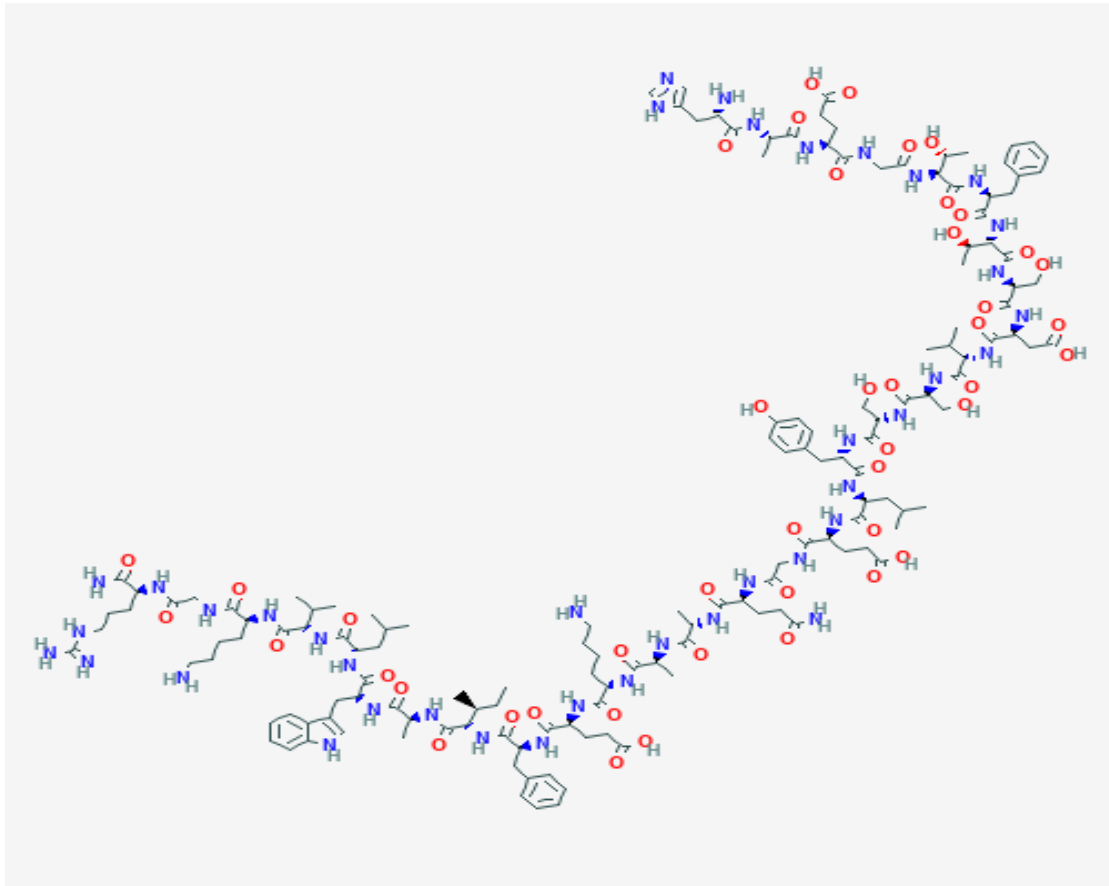
čime je inhibirana reapsorpcija glukoze i događa se glukozurija. Ovi lijekovi utječu na smanjenje HbA1c za oko 1%, a također smanjuju i tjelesnu težinu zbog gubitka kalorija (24, 25).

#### *AGONISTI GLP-1 RECEPTORA*

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se: dulaglutid, eksenatid, liksisenatid, liraglutid i semaglutid. Karakteristike tih lijekova prikazane su u ovom radu.

##### **1.3.1. Kemijska struktura GLP-1**

Hormon s velikim i raznim farmakološkim učincima je GLP-1. Zbog velike važnosti u homeostazi glukoze GLP-1 postao je zanimljiv lučeni peptid i njegova važnost se sve više ističe kako u fiziološki zdravom organizmu tako i u organizmu čovjeka koji boluje od šećerne bolesti tip 2. Sve to zahvaljujući, između ostalog, sposobnostima usporavanja pražnjenja želuca, pojačavanja lučenja inzulina iz gušterače te smanjivanja lučenja glukagona iz gušterače. Zbog velike zanimljivosti znanstvenicima GLP-1 zbog svojih pozitivnih učinaka sve se više istražuje i zanimljiv je kandidat za razvoj farmakoterapije kojom će se poboljšati kvaliteta života oboljelih od šećerne bolesti tip 2 (26, 27).



Slika 3. Prikaz kemijske strukture GLP-1 (28)

#### 1.4. Farmakološki profili odabranih GLP-1 agonista

Brojna znanstvena istraživanja prikazuju pozitivan učinak GLP-1 agonista na zdravlje kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Zdravstvena tvrdnja prema kojoj GLP-1 agonisti svojim inkretinskim djelovanjem poboljšavaju kontrolu glikemije kroz više mehanizama bez rizika od hipoglikemije i uz gubitak tjelesne težine, zajedno s povoljnim učinkom na kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2, pokazala se dokazanom u raznim provedenim istraživanjima (29). Fiziološki značajan učinak GLP-1 agonista može biti posljedica izmjene aminokiselinskog slijeda u strukturi prirodnog GLP-1 ili repliciranja strukture proteina izoliranog iz sline guštera *Heloderma suspectum*, a u oba slučaja postiže se veća otpornost na razgradnju enzimom DPP-4. Zbog svoje prirodne prisutnosti inkretini pospješuju lučenje inzulina ovisno o glukozi, smanjuju povišenu razinu glukagona u  $\alpha$  stanicama Langerhansovih otočića gušterače natašte i

prije jela te usporavaju pražnjenje želuca, čime se smanjuje apetit, reducira unos energije i na taj način smanjuje tjelesna težina. Djelovanje GLP-1 agonista određeno je njihovom strukturom, dozom, načinom i dužinom primjene (30 - 32). Podaci koji su bitni za lijekove, farmakokinetički i ostali u ovome radu su prikazani u narednim tablicama, čime se postiže bolja preglednost i lakša usporedba karakteristika svakog od navedenih lijekova.

Tablica 1. Prikaz nekih farmakokinetičkih parametara odabranih GLP-1 agonista (prvi dio)

(33 - 37)

<b>Naziv lijeka</b>	<b>Doza</b>	<b>Interval doziranja</b>
dulaglutid	0,75 mg 1,50 mg 3,00 mg 4,50 mg	1x tjedno
eksenatid	2 mg	1x tjedno
liksisenatid	10 µg 20 µg	1x dnevno
liraglutid	0,6 mg 1,2 mg 1,8 mg	1x dnevno
semaglutid	0,5 mg 1,0 mg	1x tjedno
oralno primijenjen semaglutid	3 mg 7 mg 14 mg	1x dnevno

Tablica 2. Prikaz nekih farmakokinetičkih parametara odabranih GLP-1 agonista (drugi dio)

(33 - 37)

<b>Naziv lijeka</b>	<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>Klirens (l/h)</b>	<b>Najniži dopušteni eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
dulaglutid	4,7 – 5,5 dana	0,142	15
eksenatid	3,3 – 4 h	9	30
liksisenatid	2,6 h	35	30
liraglutid	12,6 h	1,2	15
semaglutid	5,7 – 6,7 dana	0,05	15
oralno primijenjen semaglutid	5,7 – 6,7 dana	0,05	15

Tablica 3. Prikaz nekih ostalih karakteristika odabranih GLP-1 agonista (prvi dio) (33 - 37)

<b>Naziv lijeka</b>	<b>Trajanje djelovanja</b>	<b>Up- titracija</b>	<b>Homologija</b>
dulaglutid	dugodjelujući	ne	ljudski GLP-1
eksenatid	kratkodjelujući i dugodjelujući	ne	exendin-4
liksisenatid	kratkodjelujući	na	exendin-4
liraglutid	dugodjelujući	da	ljudski GLP-1
semaglutid	dugodjelujući	da	ljudski GLP-1
oralno primijenjen semaglutid	dugodjelujući	da	ljudski GLP-1



Tablica 4. Prikaz nekih ostalih karakteristika odabranih GLP-1 agonista (drugi dio) (33 - 37)

<b>Naziv lijeka</b>	<b>Dodatna komponenta</b>	<b>Smanjenje HbA1c</b>	<b>Smanjenje tjelesne težine</b>
dulaglutid	fc fragment imunoglobulina	1,53 – 1,87%	0,35 – 2,9 kg
eksenatid	poli-(D,L-laktid-ko-glikolid) kapsula	1,1 – 1,7%	1,0 – 5,2 kg
liksisenatid	poli-lizin rep	0,64 – 0,85%	0,38 – 2,96 kg
liraglutid	slobodne masne kiseline	0,84 – 1,83%	0,86 – 2,62 kg
semaglutid	slobodne masne kiseline	1,3 – 1,8%	3,6 – 4,9 kg
oralno primijenjen semaglutid	slobodne masne kiseline, pojačivač apsorpcije -Natrijev N-(8-(2-hidroksibenzil)amino)kaprilat	0,8 – 1,4%	2,2 – 4,4 kg

Tablica 5. Prikaz najvažnijih štetnih učinaka GLP-1 agonista (33 - 37)

KVS	SŽS	GIT	Dišni sustav	Ostalo
trombocitopenija	glavobolja	mučnina	infekcija gornjih dišnih puteva	alopecija
povećana srčana frekvencija	omaglica	povraćanje	influenca	anafilaktička reakcija
	disgeuzija	dispepsija	nazofaringitis	svrbež/urtikarija
	somnolencija	proljev	bronhitis	akutno zatajenje bubrega
		zatvor		upala gušterače
		smanjen apetit		upala mokraćnog mjehur

#### 1.4.1. Dulaglutid

Dulaglutid je dostupan na hrvatskom tržištu lijekova.

##### *Mehanizam djelovanja dulaglutida*

Dulaglutid djeluje tako da u slučaju povišenih vrijednosti glukoze povećava količinu unutarstaničnog AMP-a (cAMP-ciklički AMP (*engl.* cyclic adenosine monophosphate)) u  $\beta$  stanicama Langerhansovih otočića gušterače, čime se otpušta inzulin. Potiskuje lučenje glukagona, čime se smanjuje lučenje glukoze u jetri. Usporava pražnjenje želuca, čime se

smanjuje brzina pojavljivanja glukoze iz hrane u krvotoku. Dugodjelujući je agonist GLP-1 receptora (33).

#### *Indikacije dulaglutida*

Lijek dulaglutid se koristi za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Može se koristiti kao monoterapija u slučaju da primjena metformina nije prikladna ili je kontraindicirana, te kao dodatak drugim lijekovima koji se koriste u liječenju šećerne bolesti tip 2 (33).

U molekularnoj strukturi prisutne su male razlike s obzirom na endogene inkretine, kako kod dulaglutida tako i kod drugih GLP-1 agonista. Time su otporni na razgradnju enzimom DPP-4 te imaju dulje vrijeme poluraspada u plazmi (3, 38).

Lijek dulaglutid je, kao skoro svaki lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tip 2, izložen ispitivanju kardiovaskularnog rizika te je provedena metaanaliza ispitivanja faze 2 i 3. Dulaglutid utječe na smanjenje stope bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja- MACE (*engl.* major adverse cardiovascular events). Pozitivan učinak koji smanjuje rizik od kardiovaskularnog oboljenja vrlo je koristan za dulaglutid. Pozitivan učinak dulaglutida na smanjenje krvnog tlaka procijenjen je u ispitivanju na 755 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Rezultat ispitivanja je smanjenje sistoličkog krvnog tlaka za 2,8 mmHg u odnosu na placebo skupinu u 16. tjednu, dok je dijastolički krvni tlak ostao nepromijenjen. U kliničkim ispitivanjima koja koriste model homeostaze (HOMA2-%B) prikazan je pozitivan učinak dulaglutida na poboljšanje funkcije  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. Navedeno ispitivanje trajalo je 104 tjedna. Učinak na smanjenje tjelesne težine je za dulaglutid određen je ispitivanjem u kojem je došlo do pada u tjelesnoj težini za 0,35 – 2,9 kg (33).

Dulaglutid ima pozitivan učinak na nefropatiju, tj. svojim djelovanjem može smanjiti razinu albuminurije i napredovanje u makroalbuminuriju (39).

Učinak dulaglutida koji zahtijeva pažnju i daljnja istraživanja je povišenje broja otkucaja srca za 2 - 4 otkucaja/minuti (40).

Moguće pozitivno djelovanje kod atrofije mišića je također jedan od učinaka dulaglutida. Provedeno je ispitivanje na životinjama, potrebna su i daljnja istraživanja i odgovarajuća ispitivanja na ljudima kako bi dobiveni podaci imali kliničku važnost, ali pozitivan učinak je moguć i rezultat je provedene studije da dulaglutid može vratiti veličinu mišićnih vlakana, mišićnu snagu i masu (41).

U provedenom istraživanju u kojem su se koristile ljudske stanice te *in vitro* uvjeti ispitivanja otkriveno je da dulaglutid ima pozitivan učinak na sprječavanje aterosklerotskih učinaka oksidiranog LDL-a (*engl.* low-density lipoprotein) na način da se endotelne stanice štite sprječavajući prijanjanje monocita, KLF2 (*engl.* Krueppel-like factor 2) signalnim putem. Zbog načina provedenog istraživanja i *in vitro* uvjeta ispitivanja potrebno je provesti i odgovarajuća ispitivanja na ljudima kako bi se dobiveni rezultati mogli smatrati klinički značajnim (42).

#### **1.4.2. Eksenatid**

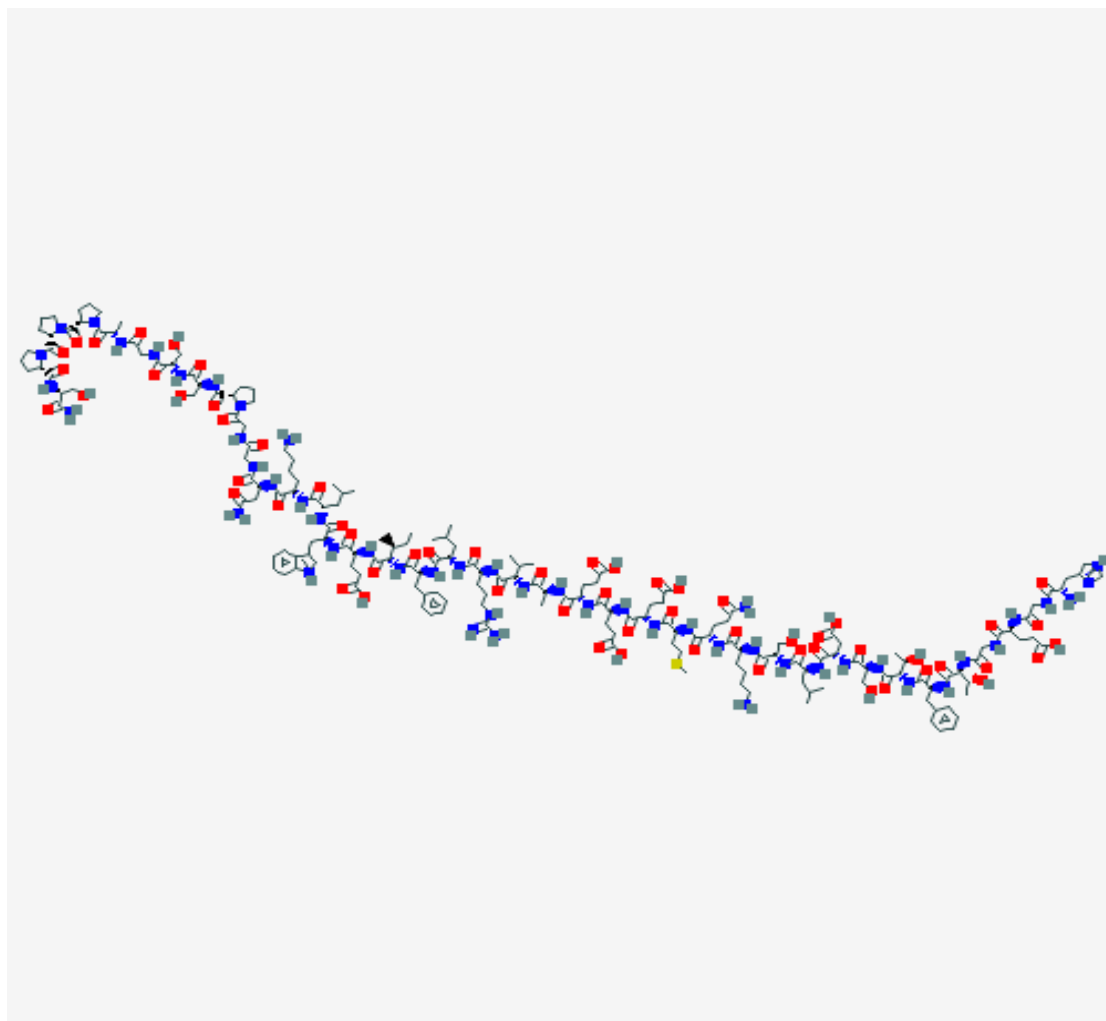
Eksenatid je dostupan na hrvatskom tržištu lijekova. Eksenatid produljenog oslobađanja također je dostupan na hrvatskom tržištu lijekova.

##### *Mehanizam djelovanja eksenatida*

Eksenatid djeluje tako da povećava lučenje inzulina djelovanjem na unutarstanični signalni put putem cAMP-a u  $\beta$  stanicama Langerhansovih otočića gušterače. Djeluje ovisno o koncentraciji glukoze, ako je glukoza smanjena smanjuje se i lučenje inzulina. Potiskuje lučenje glukagona čija je koncentracija dosta povećana kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip 2. Zbog smanjene koncentracije glukagona smanjuje se i koncentracija glukoze proizvedene u jetri. Djelovanjem agonista GLP-1 receptora, eksenatida, želudac se sporije prazni (34).

### *Indikacije eksenatida*

Lijek eksenatid se koristi za liječenje šećerne bolesti tip 2 u kombinaciji s: metforminom, sulfonilurejom, tiazolidindionom i metforminom-sulfonilurejom, metforminom-tiazolidindionom. Primjenjuje se samo ako glikemija nije dobro regulirana maksimalnim dozama koristeći navedene lijekove s kojima se daje pacijentima u kombinaciji. Također se može dodati u terapiju u kojoj se koristi bazalni inzulin s metforminom i/ili pioglitazonom te bez metformina i/ili pioglitazona kod odraslih u slučaju nedovoljno regulirane glikemije koristeći navedene lijekove (34).



Slika 4. Prikaz kemijske strukture Eksenatida (43)

Eksenatid je u 30-tjednom istraživanju pokazao značajno sniženje sistoličkog krvnog tlaka za vrijednosti 4,7 do 3,4 mmHg. Uz upotrebu eksenatida je došlo do povećanja broja otkucaja srca za 2,4 otkucaja/minuti. Klinička ispitivanja u kojima se koristila procjena modela homeostaze pokazuju poboljšanje funkcije  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače uz upotrebu eksenatida. Eksenatid smanjuje tjelesnu težinu za 1,0 – 5,2 kg. Do najvećeg gubitka tjelesne težine dolazi kod osoba koje su imale i mučnine (34).

Eksenatid ima blago pozitivan utjecaj na poboljšanje nefropatije u početnim stadijima bolesti koja nastaje kao komplikacija šećerne bolesti tip 2. Smanjenje rizika za 15%, i također manja učestalost makroalbuminurije primijećena je u sudionika velikog EXSCEL (*engl.* Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) istraživanja iz kojeg su izvučeni i ovi podaci uz ostale koji su prikazani u toj studiji (44).

### **1.4.3. Liksisenatid**

Liksisenatid je dostupan na hrvatskom tržištu lijekova.

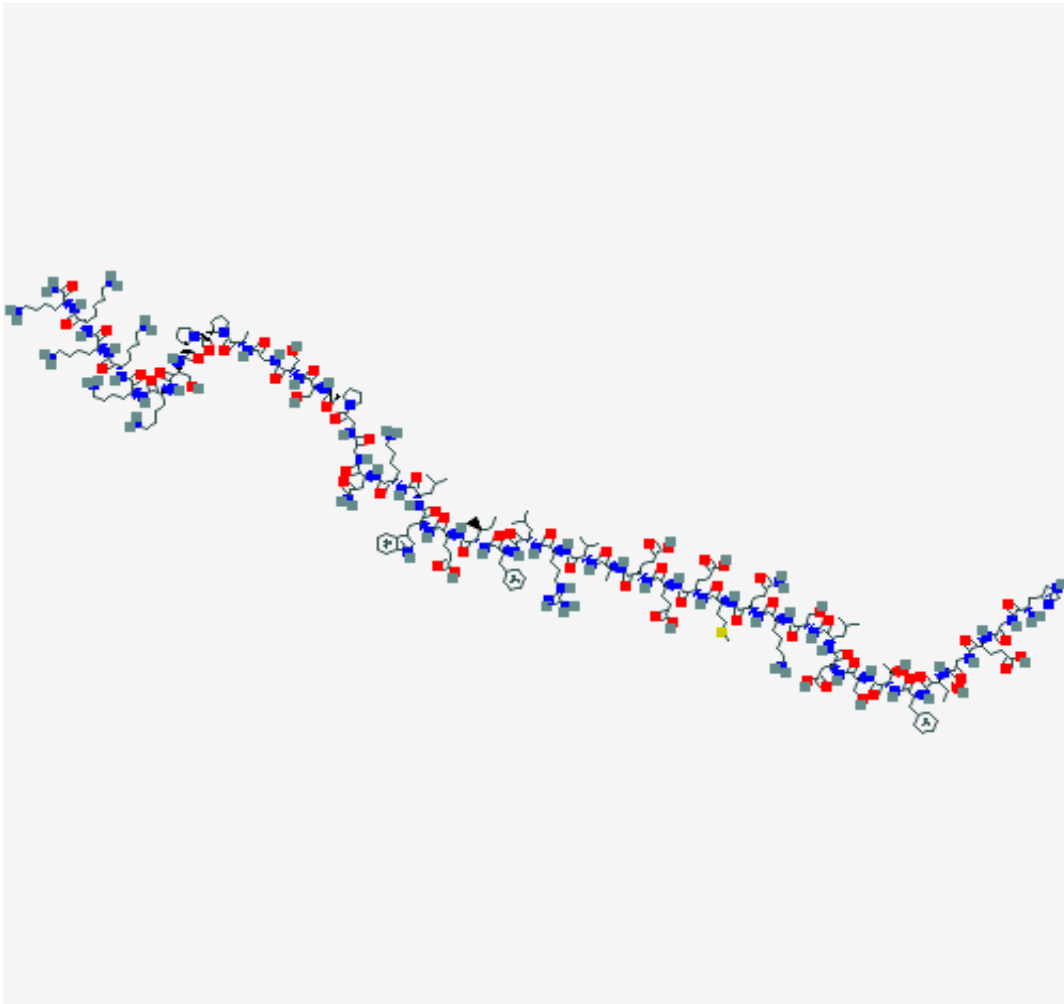
#### *Mehanizam djelovanja liksisenatida*

Liksisenatid je selektivni agonist GLP-1 receptora. Liksisenatid u interakciji s GLP-1 receptorom dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog cikličkog adenozinmonofosfata (cAMP). Lučenje inzulina ovisno je o glukozi i u slučaju povišene koncentracije glukoze u krvi se luči inzulin iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. Liksisenatid smanjuje lučenje glukagona. Također djeluje i usporavanjem želuca, čime se smanjuje apsorpcija glukoze iz hrane nakon obroka (35).

#### *Indikacije liksisenatida*

Lijek Liksisenatid se koristi kod odraslih osoba sa šećernom bolesti tip 2 u svrhu kontrolirane glikemije i u kombinaciji s drugim antihiperглиkemicima i/ili bazalnim inzulinom. Kombinacije

se koriste kada sami ti lijekovi ne mogu uz odgovarajuću dijetu i tjelovježbu dovesti do odgovarajuće glikemije (35).



Slika 5. Prikaz kemijske strukture Liksisenatida (45)

Liksisenatid ima učinak na srčanu frekvenciju i vrijednosti krvnog tlaka, što je prikazano u kliničkim ispitivanjima faze 3 s placebo kontrolnom skupinom. Nije došlo do porasta srednje vrijednosti srčane frekvencije, a vrijednosti sistoličkoga krvnog tlaka snižene su za 2,1 mmHg, dijastoličkoga tlaka za 1,5 mmHg. GLP-1 agonist liksisenatid poboljšava funkciju  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. To je prikazano u kliničkim ispitivanjima gdje se koristi

model procjene homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA- $\beta$ ). Liksisenatid u kombinaciji s drugim antihyperglukemicima smanjuje tjelesnu težinu u rasponu od 0,38 – 2,96 kg (35).

U studiji koja je proučavala učinak liksisenatida na komplikaciju šećerne bolesti tip 2, retinopatiju, ispitivanjem na životinjama u razdoblju od 8 tjedana prikazano je da je u ranom stadiju retinopatije moguć povoljan učinak. Provedeno istraživanje treba dodatna ispitivanja zbog toga što je provedeno na životinjama. Dodatnim istraživanjem može se postići kvalitetan i bitan klinički rezultat koji bi poboljšao kvalitetu života osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2 (46).

#### **1.4.4. Liraglutid**

Liraglutid je dostupan na hrvatskom tržištu lijekova.

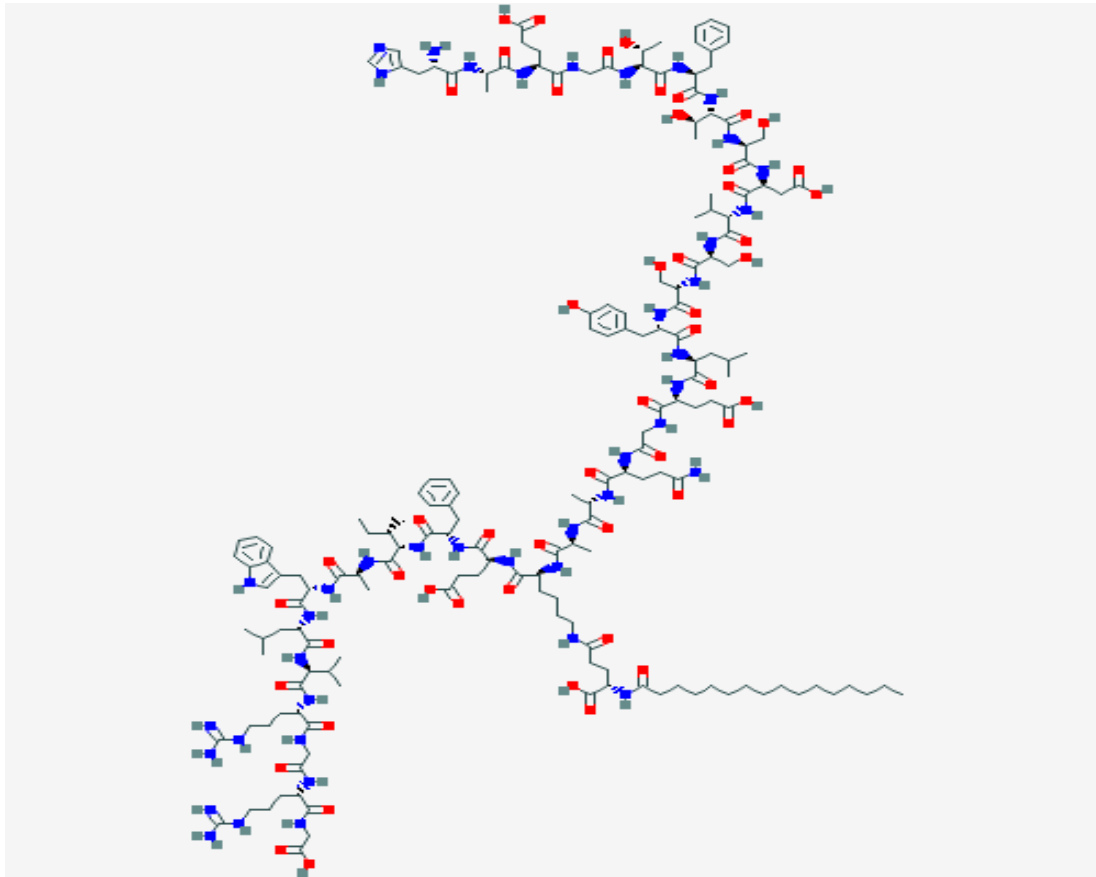
##### *Mehanizam djelovanja liraglutida*

Liraglutid je analog GLP-1 receptora te se veže za njega, čime se povisuje razina cikličkog adenozinmonofosfata. Liraglutid djeluje ovisno o glukozi. Ako je glukoza u krvi visoka, oslobađa se inzulin, a smanjuje oslobađanje glukagona. Ako dođe do sniženja koncentracije glukoze u krvi, smanjit će se lučenje inzulina, a lučenje glukagona bit će omogućeno. Djeluje i tako da usporava pražnjenje želuca, smanjuje tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva, smanjuje apetit uz mehanizam koji je potrebno dodatno istražiti (36).

##### *Indikacije liraglutida*

Lijek liraglutid se koristi za liječenje šećerne bolesti tip 2 kod djece od 10 godina i starijih uz provođenje određene dijete i tjelovježbe. Može se koristiti kao monoterapija ako je primjena metformina nepodnošljiva ili kontraindicirana te kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti tip 2 (36).





Slika 6. Prikaz kemijske strukture liraglutida (47)

Liraglutid ima pozitivan učinak na poboljšavanje funkcije  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače, tjelesna težina uporabom ovog lijeka smanjuje se za 0,86 – 2,62 kg te je u kliničkom ispitivanju faze 3a prikazano smanjenje sistoličkoga krvnog tlaka za 2,3 do 6,7 mmHg, ali zabilježen je i porast srednje vrijednosti srčane frekvencije za 2 - 3 otkucaja/minuti. Učinak je na kardiovaskularni sustav i važnost liraglutida kao lijeka koji se koristi u liječenju šećerne bolesti tip 2 pozitivan. Analiza kliničkih ispitivanja 2. i 3. faze, u kojoj je sudjelovalo 5607 bolesnika u razdoblju od 26 do 100 tjedana prikazuje da liraglutid djeluje povoljno na kardiovaskularni sustav, nema povećanja kardiovaskularnog rizika (36).

Istraživanje u kojem su se pretraživale online baze podataka PubMed, Cochrane, Embase i ostale rezultiralo je pronalaskom 18 studija s uključenih 1557 pacijenata. Istraživanje se provodilo u svrhu prikazivanja pozitivnih učinaka liraglutida. Meta analiza prikazala je da

liraglutid poboljšava e젝cijsku frakciju lijevog ventrikula, uz ostale pozitivne učinke na srčani mišić, smanjuje trigliceride i ukupni kolesterol te povećava HDL-C (*engl.* high-density lipoprotein-cholesterol) i smanjuje LDL-C (*engl.* low-density lipoprotein cholesterol). Smanjenje visoko povišenih vrijednosti triglicerida može biti od velike važnosti kod terapije šećerne bolesti tip 2 (48).

Malo istraživanje koje je prikazivalo pozitivan utjecaj liraglutida na psorijazu provedeno je pretraživanjem online baza podataka PubMed, Embase, Cochrane te je pronađeno 4 ispitivanja s ukupno 32 pacijenta. Rezultat istraživanja pokazuje da liraglutid može smanjiti psorijazu kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 2. Zbog vrlo malog broja pacijenata uključenih u istraživanje potrebno je provesti istraživanja s većim brojem pacijenata kako bi dobiveni rezultati imali veći klinički značaj (49).

Nefropatija koja je kao komplikacija šećerne bolesti tip 2 vrlo opasna pojavljuje se kod velikog broja pacijenata. Zbog toga je provedeno istraživanje koje prikazuje važnost učinka liraglutida u smanjivanju pojavljivanja nefropatije. Pregledavanjem Medline baze podataka pronađeno je 7 ispitivanja koja su objavljena u razdoblju od 2013. do 2020., za koja je napravljena meta analiza. U usporedbi s placeboom liraglutid je pokazao zadovoljavajući, ali ne i najbolji učinak od ispitivanih lijekova, na složene ishode bubrežnih bolesti u šećernoj bolesti tip 2 (50).

Liraglutid je ispitivan u studiji LEAD (*engl.* liraglutide effect and action in diabetes) u kojoj je ukupno bilo uključeno 6500 osoba iz 41 zemlje svijeta. Meta analiza LEAD 1, 2, 5 pokazuje da liraglutid značajno poboljšava funkciju  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače uz ostale pozitivne učinke. Također je u ostalim LEAD studijama prikazano da liraglutid utječe i na sniženje povišenih vrijednosti triglicerida (51).

### 1.4.5. Semaglutid

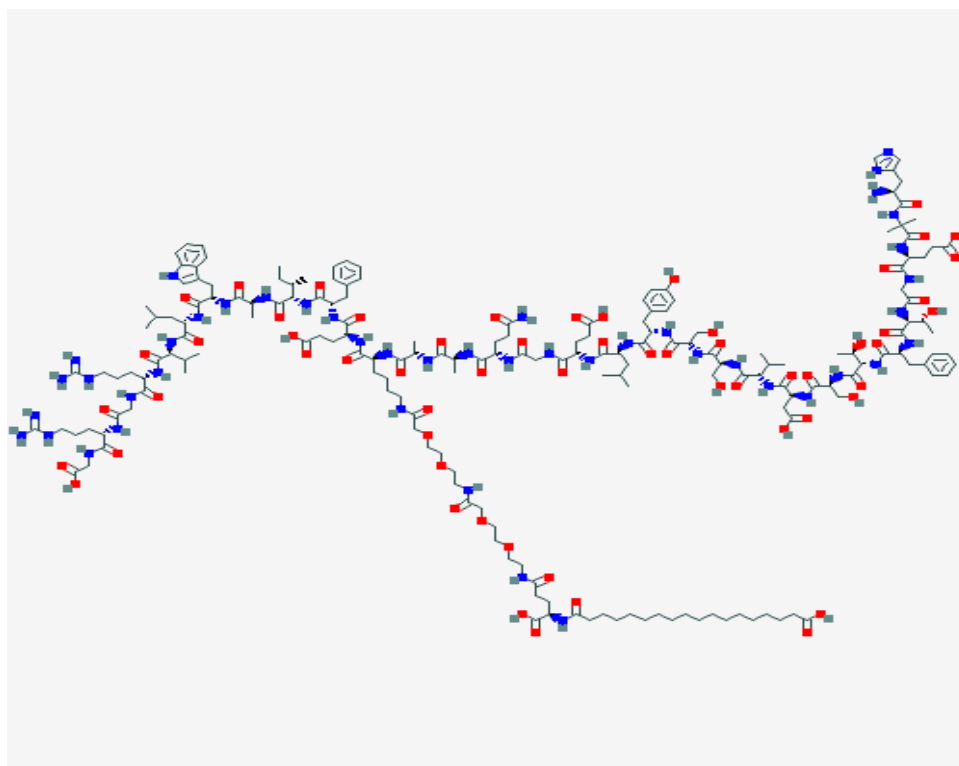
Semaglutid je dostupan na hrvatskom tržištu lijekova.

#### *Mehanizam djelovanja semaglutida*

Selektivnim vezanjem za GLP-1 receptor agonističkim djelovanjem lijek semaglutid aktivira GLP-1 receptor te snižava koncentraciju glukoze u krvi u ovisnosti od koncentracije glukoze. Kada je koncentracija glukoze u krvi visoka, semaglutid svojim djelovanjem potiče lučenje inzulina, a smanjuje lučenje glukagona. Semaglutid smanjuje apetit i želju za masnom hranom, što rezultira smanjenjem tjelesne težine i količine masnog tkiva (37).

#### *Indikacije semaglutida*

Lijek semaglutid se koristi za liječenje šećerne bolesti tip 2 kod odraslih osoba uz provođenje odgovarajuće dijeta i tjelovježbe. Može se koristiti kao monoterapija u slučaju kada je metformin nepodnošljiv ili kontraindiciran te kao dodatak drugim antihiperlipidemicima (37).



Slika 7. Prikaz kemijske strukture semaglutida (52)

Semaglutid ima učinak na sistolički krvni tlak. Došlo je do pozitivnog djelovanja te sniženja krvnog tlaka za 3,5 do 5,1 mmHg koristeći manju dozu lijeka, a za veću dozu od 5,4 do 7,3 mmHg. Također semaglutid utječe i na funkciju beta-stanica Langerhansovih otočića gušterače koju poboljšava. Ovaj lijek utječe na tjelesnu težinu koju smanjuje u rasponu od 3,6 – 4,9 kg (37).

### *Zanimljivost*

Semaglutid je prvi GLP-1 agonist koji je odobren za oralnu upotrebu. S obzirom na to da se GLP-1 agonisti primjenjuju s.c., veliki dio pacijenata ne pokazuje suradljivost pri primjeni lijeka te se pojavom oralnog oblika lijeka ta suradljivost može poboljšati (53).

Istraživanje koje je uključilo pretraživanje MEDLINE baze podataka rezultiralo je pronalaskom 7 studija za analizu utjecaja lijeka semaglutida na komplikaciju šećerne bolesti tip 2 povezanu s nekim bubrežnim ishodom koji ima posljedicu na zdravlje. GLP-1 agonist semaglutid je pokazao zadovoljavajuće djelovanje na smanjenje rizika i razvoja nekog od bubrežnih oštećenja (54).

Pregledavanjem mrežnih i internetskih podataka provedena je metaanaliza kontroliranih istraživanja na koji način lijek semaglutid, među ostalim lijekovima, utječe na gubitak mišićne mase. Analizirano je 18 istraživanja sa 1363 sudionika. Semaglutid utječe na gubitak mase bez masti uz utjecaj na smanjenje tjelesne težine. S obzirom na to da je kod određenih pacijenata koji imaju prevelik BMI (*engl.* body mass indeks) bitno smanjiti tjelesnu težinu, ovaj učinak GLP-1 agonista – semaglutida vrlo je povoljan, ali potrebno je obratiti pažnju i na smanjenje mišićne mase, mase bez masti i za to provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo stvarno moguće negativno djelovanje lijeka semaglutid u ovom slučaju (55).

Semaglutid je ispitan u studiji SUSTAIN (*engl.* The Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes). U fazi istraživanja SUSTAIN 1 – 5 i 7 sudjelovalo je 5098

pacijenata te je dokazano da semaglutid jako dobro, s obzirom na druge antihiperглиkemike i GLP-1 agoniste, smanjuje glikirani hemoglobin za što se i indicirano koristi, te da utječe više od ostalih lijekova na smanjenje tjelesne težine. U SUSTAIN 6 istraživanju sudjelovalo je 3297 pacijenata tijekom dvije godine, a studija potvrđuje kardiovaskularnu sigurnost semaglutida i veliko smanjenje kardiovaskularnih događaja u usporedbi s placebom. SUSTAIN 8, 9, 10 istraživanja također su provedena. U njima je potvrđeno da semaglutid može svojim učinkom smanjiti ukupnu masnu masu te da ima bolje primarno djelovanje za što je i indiciran, a kojim smanjuje HbA1c u odnosu na neke druge GLP-1 agoniste, npr. Liraglutid (56 - 58).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je bio među ostalim bitnim činjenicama o GLP-1 agonistima prikazati razna istraživanja u kojima se pokazuje značaj ovih lijekova za kliničku praksu. Taj značaj se očituje povoljnim utjecajem na: kardiovaskularni sustav, tjelesnu težinu, normalizaciju glikemije, mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti i makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2.

Prikazuju se klinički značajne činjenice, karakteristike, kemijske strukture GLP-1 agonista koji se nalaze na tržištu lijekova u Republici Hrvatskoj, a to su lijekovi: dulaglutid, eksenatid, liksisenatid, liraglutid i semaglutid. Ova skupina lijekova se u posljednjem desetljeću intenzivnije istražuje. Šećerna bolest tip 2 sa svojim kardiovaskularnim posljedicama uzrokuje visoku smrtnost. Previsoka razina glukoze u krvi jedan je od glavnih rizičnih faktora za nastajanje tih posljedica. Zbog toga postoji potreba za pronalaženjem novih lijekova koji će učinkovito, bez narušavanja kvalitete života pacijenta sniziti razinu glukoze u krvi i održati normoglikemiju. GLP-1 agonisti se prema kliničkim smjernicama koriste kao druga linija terapije za šećernu bolest tip 2, nakon metformina (dvostruka terapija) i kao trostruka terapija u kombinaciji s inzulinom.

Cilj je rada napraviti sustavni pregled dostupnih značajki i dosadašnjih rezultata provedenih kliničkih studija o utjecaju GLP-1 agonista na poboljšanje kvalitete života pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

### **3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED**

#### **SAZNANJA O TEMI**

Za izradu rada koristit će se sustavno pretraživanje literature prema temi i predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraga literature bit će provedena putem online baza podataka: *PubMed*, *UpToDate*, *Cochrane* i *Elsevier*. Koristit će se još i stručni članci, smjernice, priručnici te podaci službenih web-stranica važnih za temu istraživanja. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka sadržavat će sljedeće pojmove: *GLP-1 agonist*, *type 2 diabetes*, *clinical*, *effect*, *cardiovascular*, *importance*, *glucose*. Pregledavanjem pronađene literature identificirat će se mogući mehanizmi djelovanja GLP-1 agonista na snižavanje glukoze u krvi te fizikalno-kemijska svojstva GLP-1 agonista zbog kojih ovi lijekovi imaju velik značaj za kliničku praksu. Proučavat će se tipovi GLP-1 agonista, njihov kemijski sastav, doze, svojstva i učinci važni za kliničku praksu u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uz kritički osvrt.

#### **3.1. Farmakološka podloga primjene GLP-1 agonista u liječenju šećerne bolesti tip 2 i ostala klinički značajna djelovanja**

Djelovanje lijekova iz skupine GLP-1 agonista se temelji na vezanju lijeka za GLP-1 receptor i njegovoj aktivaciji. Rezultat djelovanja lijekova je povećano lučenje inzulina iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. GLP-1 agonisti se teže razgrađuju enzimom DPP-4 od fiziološkog GLP-1 te imaju dulje vrijeme poluraspada u plazmi. Primjena lijekova iz skupine GLP-1 agonista je supkutana, a jači farmakološki učinak se postiže ovisno o primijenjenoj dozi u odnosu na endogeno prirodno prisutne GLP-1 (3, 59).

U kliničkim ispitivanjima se koristi procjena i mjerenje HbA1c, time se predočuje korist i dobrobit te poboljšanje u liječenju šećerne bolesti. Samokontroliranje glukoze u krvi je također bitno za pacijente koji koriste inzulin radi prilagodbe doze inzulina, dok je kontinuirano praćenje glukoze u krvi jednako važno za oboljele od šećerne bolesti tip 1 i tip 2 zbog

procjenjivanja učinkovitosti i sigurnosti liječenja te prevencije hipoglikemije. Preporuka za mjerenjem HbA1c je svaka 3 mjeseca (59).

U jednom provedenom istraživanju koje je trajalo 11 godina i uključivalo 350 000 ljudi istražen je trend kontrole glikemije procjenjivanjem kliničke učinkovitosti HbA1c kao bitnog parametra u kontroli glikemije. Istraživanjem je dokazano da povećanjem učestalosti mjerenja HbA1c dolazi do kvalitetnije normalizacije glikemije. Pacijenti koji su bolovali od šećerne bolesti i imali nižu razinu HbA1c kroz ovo istraživanje su pokazali poboljšanje u kontroli glikemije sa 5% u 1993.godini na 20% u 2001.godini. Kod pacijenata koji su imali više razine HbA1c također je došlo do poboljšanja kontrole glikemije sa 50% 1993.godine na 66% u 2001.godini (60).

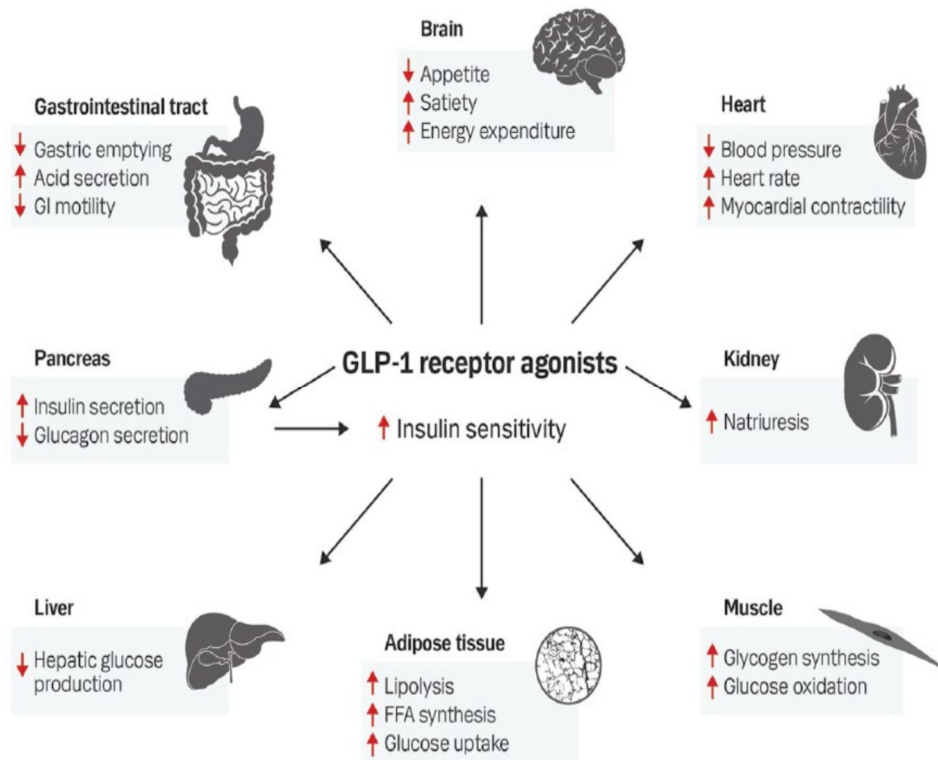
Kontrola glikemije i njena što ranija normalizacija je bitna zbog sprječavanja komplikacija šećerne bolesti. U provedenom istraživanju, koje je trajalo 10 godina i uključivalo 28 315 pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 prikazane su stratificirane analize kod dijagnoze šećerne bolesti tip 2, koje su se temeljile na dobi i razini HbA1c. Istraživanje je rezultiralo ishodom u kojem je vidljivo da su pacijenti u dobi od 20 do 44 godine dulje vremena u nekontroliranoj glikemiji nego pacijenti u dobi 65 godina ili više. Kod bolesnika sa višim vrijednostima HbA1c od 8% je primijećen duži period nekontrolirane glikemije u odnosu na pacijente koji boluju od šećerne bolesti tip 2 i imaju HbA1c 7%. Iz ovog istraživanja koje pokazuje da su pacijenti proveli veliki dio vremena u nekontroliranoj glikemiji se može zaključiti da je potrebno smanjiti vrijeme nekontrolirane glikemije u svrhu smanjivanja rizika od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (61).

Prirodno prisutan u organizmu GLP-1 svoj glavni učinak ostvaruje stimuliranjem otpuštanja inzulina koji je ovisan o glukozu iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. Djeluje još i da usporava pražnjenje želuca, čime je manji unos hrane te smanjuje otpuštanje glukagona nakon obroka (62).



Sintetski agonisti GLP-1 receptora ne mogu se tako lako razgraditi enzimom DPP-4 i zbog toga imaju dulje vrijeme poluraspada, čime je klinička upotreba olakšana. Oni se dakle vežu isto kao i prirodni GLP-1 te ostvaruju niz drugih korisnih učinaka. Ako se GLP-1 agonisti ne primjenjuju zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju glukozu u krvi, npr. inzulini, inzulinski sekretagozi (derivati sulfonilureje), oni sami imaju mali rizik za nastajanje hipoglikemije (63).

GLP-1 agonisti veoma dobro djeluju i na ono za što su prvotno indicirani, a to je regulacija glikemije kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2. To ilustriraju rezultati meta-analize 17 randomiziranih studija gdje se uspoređuju GLP-1 agonisti s placeboom ili drugim antihiperглиkemicima kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 i suboptimalnom kontrolom na jednom ili dva oralna antihiperглиkemika. U usporedbi s placeboom svi lijekovi koji su agonisti GLP-1 receptora smanjuju HbA1c za oko 1%. Meta-analiza kratkotrajnih (26 tjedana) studija dokazuje da terapija GLP-1 agonistom u bolesnika s početnim razinama HbA1c 8 - 8,5% može smanjiti HbA1c za 0,2 - 0,3% više od drugih antihiperглиkemika (63).



Slika 8. Učinci GLP-1 agonista na druga tkiva u organizmu čovjeka (64)

Dakle, kako je već poznato da GLP-1 agonisti imaju bolje djelovanje na postizanje normalne glikemije od ostalih antihiperглиkemika, uz dodatne povoljne učinke, postaju lijekovi vrijedni pažnje koji će poboljšati kvalitetu života osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2, njihovu suradljivost, a time i manje ukupne troškove u kliničkoj praksi. Svaki od dostupnih GLP-1 agonista ima određene prednosti i nedostatke u pogledu njihove djelotvornosti i podnošljivosti, učestalosti doziranja te zahtjeva za primjenu i troškova. U posljednjem desetljeću došlo je do velikog napretka u pogledu lijekova iz skupine GLP-1 agonista. Međusobne kliničke studije GLP-1 agonista pokazale su da svi lijekovi iz skupine GLP-1 agonista učinkovito smanjuju HbA1c. Međutim, neće svaki lijek u jednakom postotku utjecati na navedeno smanjenje, a može biti različita i učestalost štetnih učinaka ili nuspojava (65).

Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2 preporučuju uporabu GLP-1 agonista u sljedećim stanjima:

- kada se ne postiže ciljni HbA1c nakon uvođenja prve linije u liječenju, tj. metformina i promjene načina života, provođenje odgovarajuće dijete i tjelovježbe,
- kada je prisutan visoki rizik od aterosklerotičnih kardiovaskularnih štetnih događaja, bez obzira na HbA1c,
- kada se ne postiže ciljni HbA1c nakon primjene bazalnog inzulina.

Bez obzira na dobru učinkovitost GLP-1 agonista kod pacijenata još uvijek može postojati određen stupanj neprihvatanja ovih lijekova. To se prvenstveno odnosi na način primjene lijeka (66).

U vrijeme prisutnosti pandemije COVID-19 (*engl.* coronavirus disease 2019) mnoga istraživanja i teme radile su se u svrhu što bržeg i kvalitetnijeg pronalaska odgovarajućeg ponašanja kod liječenja drugih bolesti i uz prisustvo bolesti COVID-19. Tako je za GLP-1 agoniste zasada poznato da se mogu koristiti samo kod blaže i srednje teške kliničke slike

bolesti uz unos odgovarajuće količine tekućine i hrane. GLP-1 agonisti za uporabu kod kritično bolesnih, zaraženih COVID-19 infekcijom, zbog trenutno nedovoljno podataka, ne bi se trebali koristiti (67).

### **3.2. Pregled odabranih najvažnijih kliničkih studija kontrole glikemije**

#### **3.2.1. UKPDS**

UKPDS (*engl.* The UK Prospective Diabetes Study) bilo je istraživanje koje je trajalo 20 godina, od 1977. do 1997. s naknadnim desetogodišnjim post-intervencijskim praćenjem. To je najveće i najduže istraživanje provedeno o šećernoj bolesti tip 2 u to vrijeme koje je za primarni cilj imalo prikazati koliko su česte komplikacije šećerne bolesti ako se intenzivno kontrolira glikemija. U ispitivanju je za početak bilo predviđeno 5 102 sudionika, ali istraživanje je provedeno na 4 209 zbog potrebnih kriterija. Jedan od kriterija bio je da i nakon provedene dijete vrijednosti glukoze u krvi budu od 6,1 do 15 mmol/L. U ovome dijelu istraživanja primijećeno je značajno smanjenje mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tip 2 kod bolesnika koji su primali intenzivnu farmakološku terapiju. S odgovarajućom farmakoterapijom može se očekivati bolji kardiovaskularni ishod povezan s nižim razinama glukoze. Taj dio ovog istraživanja upućuje na potreban napredak u farmakoterapiji, koji se i dogodio kasnije s otkrićem GLP-1 agonista (68, 69).

Prikazivanje ishoda studija na klinički značajan način omogućilo je naglašavanje na agregatne krajnje točke. Rezultati intenzivne kontrole glukoze u krvi pokazali su da je došlo do smanjenja mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, čime se može reći i da je svako poboljšanje glikemije korisno. U studiji se otkrivalo 15% razlike u događajima komplikacija šećerne bolesti tijekom 10 godina, pri čemu se dogodio veći broj makrovaskularnih od mikrovaskularnih komplikacija, ali razlika u HbA1c između tretiranih skupina bila je vrlo niska 0,9%. Prikazana studija pokazala je da se komplikacije povezane sa šećernom bolesti mogu smanjiti poboljšanjem kontrole glikemije, dok je kontrola krvnog tlaka također važna te može pridonijeti

smanjenju makrovaskularnih komplikacija. Utjecaj na intenzivnu kontrolu glikemije s lijekovima koji su se koristili u studiji nije bio zadovoljavajući te je nastajala hipoglikemija. Takav ishod zasigurno je utjecao na daljnja istraživanja te unapređenja u farmakoterapiji, čime su i otkriveni GLP-1 agonisti ili slični lijekovi koji se i danas još uvijek istražuju. Studijom se prikazuje da je učinak kontrolom glikemije spor i teže se postiže kod svih pacijenata, ali bitan je za pozitivan utjecaj na komplikacije (70).

Mikrovaskularna komplikacija nefropatija istražena u ovoj studiji pokazuje da 38% bolesnika razvija albuminuriju u razdoblju od 15 godina, 29% s oštećenjem bubrega, dok je 51% bolesnika imalo normalne koncentracije albumina u mokraći, što je prvi korak pri određivanju nefropatije (71).

Mikrovaskularna komplikacija retinopatija spominje se u ovoj studij. Dokazana je potreba intenzivne kontrole i normalizacija glikemije kako bi se smanjile mikrovaskularne komplikacije u usporedbi s uobičajenim liječenjem. U slučaju retinopatije dokazano je da ovim načinom ponašanja dolazi do 25% smanjenja potreba za terapijom fotokoagulacije. UKPDS studijom dokazano je, kako je i ranije navedeno, da kontrola krvnog tlaka ima veliki utjecaj na komplikacije bolesti. Naime redovitom kontrolom dolazi do 34% smanjenja napredovanja retinopatije, 47% smanjenja vizualne aktivnosti i 35% manje potrebe za terapijom fotokoagulacije (72, 73).

UKPDS studija i njezino prikazivanje da intenzivna kontrola glikemije može utjecati na neuropatiju nije pokazala pozitivne rezultate te su potrebna daljnja istraživanja (72 - 74).

### **3.2.2. DCCT**

DCCT (*engl.* The Diabetes Control and Complications Trial) i EDIC (*engl.* The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) bila su istraživanja sa 1441 sudionikom, koja su provedena kako bi se prikazao utjecaj kontrole glikemije na razvoj komplikacija šećerne bolesti.

Provođenjem ovog istraživanja dokazano je da intenzivna kontrola glikemije može utjecati na smanjenje mikrovaskularnih i kardiovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (75).

### **3.2.3. ACCORD**

ACCORD (*engl.* The Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes) bila je velika studija koja je uključivala 10 251 sudionika, čije je kliničko ispitivanje bilo dvostruko faktorski randomizirano uz usporedbu standardnog s intenzivnim mjerenjem glukoze u krvi. Studija je pokazala da se kardiovaskularni učinci i posljedice ne smanjuju intenzivnom glikemijskom kontrolom, ali neki od mikrovaskularnih ishoda izbjegnuti su ili im je poboljšano stanje. Problem intenzivne kontrole glikemije i pojavnosti hipoglikemije bio je problem ove studije te se navodio kao prisutan, ali dodatna analiza ove studije pokazuje da povećana smrtnost nije rezultat intenzivne kontrole glikemije. Od mikrovaskularnih komplikacija vidjelo se značajno poboljšanje kod albuminurije i retinopatije (76 - 78).

U ovom istraživanju pronađena je i pozitivna korelacija između intenzivne kontrole glikemije i neuropatije koja se javlja kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 (78).

### **3.2.4. ADVANCE**

ADVANCE (*engl.* Action in Diabetes and Vascular Disease) bila je studija u kojoj je bilo 11 140 sudionika, a kojoj je između ostalog cilj bilo nadovezivanje na UKPDS studiju, koristeći podatke te provedene studije uz nadograđivanje i istraživanje dati odgovor je li intenzivno kontroliranje glikemije povoljno za smanjenje rizika od komplikacija šećerne bolesti. Bilo je potrebno HbA1c spustiti na <6,5%. ADVANCE studija pokazuje razlike od UKPDS studije zbog toga što su u ADVANCE studiji prisutni ispitanici bili oni s duljim stanjem povišene glukoze u krvi, tj. nisu novodijagnosticirani i azijske populacije koja može imati drukčije ponašanje šećerne bolesti nego populacija Velike Britanije. Također moguća razlika je i u tome što farmakoterapija napreduje te se uz korištenje određenih lijekova u ADVANCE studiji dobiva bolji rezultat. Tako se i u budućnosti očekuje napredak, na čemu se intenzivno radi, a

djelomičan rezultat su i GLP-1 agonisti. Provedenim istraživanjem pokazalo se da je moguće postići intenzivnu kontrolu glikemije uz konvencionalnu terapiju (79).

Od utjecaja na komplikacije šećerne bolesti tip 2 ADVANCE studija je pokazala skromna poboljšanja u nefropatiji koja pogađa pacijente oboljele od šećerne bolesti tip 2, ali samo u ranim stadijima nefropatije (80, 81).

### **3.2.5. VADT**

VADT (*engl.* Veterans Affairs Diabetes Trial) provedena je studija na 1 791 sudioniku, u kojoj su bili bolesnici sa šećernom bolesti tip 2. Svojim širokim područjem istraživanja ova studija je prikazala i utjecaj intenzivne kontrole glikemije na nefropatiju, komplikaciju koja nastaje u šećernoj bolesti tip 2. Studija praćenja VADT-F prikupila je i analizirala podatke skupljene u VADT studiji kako bi se utvrdilo utječe li intenzivna kontrola glikemije na komplikacije šećerne bolesti, nefropatiju, s obzirom na standardnu kontrolu glikemije. Rezultat praćenja studije u razdoblju od 11 godina prikazuje da je u prosječnom vremenu od oko 6 godina došlo do 34% veće šanse za održavanjem bubrežne funkcije u zadovoljavajućem rasponu, s obzirom na to da je eGFR (*engl.* estimated glomerular filtration rate) bio  $>60 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$  (82).

### **3.2.6. Procjena studija intenzivne kontrole glikemije**

Intenzivna kontrola glikemije, provođenje normalizacije glikemije prikazano je u prethodno navedenih pet studija. Svaka studija je opširna i ima veliki značaj za daljnja istraživanja. Utjecaj na komplikacije šećerne bolesti je uz ostalo naveden u svakoj od studija i moguće je uz dodatno praćenje studija i uz novu farmakoterapiju postići još bolji učinak na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti, a izbjeći neželjene učinke i hipoglikemiju (83).

Tablica 6. Sažeti prikaz studija koje su ranije navedene i utjecaj provedene normalizacije i intenzivne kontrole glikemije na komplikacije šećerne bolesti i smrtnost (75, 79, 83, 84)

<b>Studija</b>	<b>Komplikacije šećerne bolesti - mikrovaskularne</b>	<b>Smrtnost</b>
UKPDS	smanjenje komplikacija	podjednaka
DCCT/EDIC		
ACCORD		povišena
ADVANCE		podjednaka
VADT		

Tablica 7. Neke od studija u kojima je provedena intenzivna kontrola glikemije s obzirom na učinke na komplikacije šećerne bolesti i pregled najvažnijih podataka studija (75, 79, 83, 84)

	<b>UKPDS</b>	<b>DCCT/EDIC</b>	<b>ACCORD</b>	<b>ADVANCE</b>	<b>VADT</b>
<b>Broj sudionika</b>	4209	1441	10251	11140	1791
<b>Učinak na mikrovaskularni rizik</b>	značajno smanjenje rizika	značajno smanjenje rizika	smanjenje rizika albuminurije, neuropatije, retinopatije	smanjenje rizika nefropatije	minimalno smanjenje rizika albuminurije
<b>Učinak na smrtnost</b>	bez razlike uz povoljne učinke u dodatnim studijama	bez razlike	povećan	bez razlike	bez razlike
<b>Vrijeme praćenja</b>	10 godina	10 godina	3,5 godina	5 godina	5,6 godina
<b>Vrijednosti HbA1c uz standardnu intenzivna kontrola glikemije</b>	7,9% vs 7,0%	9,1% vs 7,4%	7,5% vs 6,4%	7,0% vs 6,4%	8,4% vs 6,9%



Podaci o utjecaju intenzivne kontrole glikemije na makrovaskularne ili mikrovaskularne komplikacije mogu se pronaći i u nekim drugim ispitivanjima. Makrovaskularne komplikacije spominju se u sljedećim ispitivanjima: ACCORD 2008, ADDITION-Europe 2011; ADVANCE 2008; Araki 2012; DIGAMI 2 2005; Fantin 2011; Steno-2 2008; VA CSDM 1995; VADT 2009; Zhang 2011.. Mikrovaskularne komplikacije spominju se u sljedećim ispitivanjima: ACCORD 2008; ADVANCE 2008; Fantin 2011; Steno-2 2008; UKPDS 1998; Zhang 2011). Meta analiza studija vezanih uz prikazivanje makrovaskularnih komplikacija pokazala je prednost intenzivne kontrole glikemije. Analiza studija vezanih uz prikazivanje mikrovaskularnih komplikacija također je pokazala prednosti intenzivne kontrole glikemije (83).

### **3.3. Pregled odabranih najvažnijih kliničkih studija GLP-1 agonista s djelovanjem na kardiovaskularni sustav**

#### **3.3.1. EXSCEL**

Važna studija za prikazivanje učinka eksenatida koji se odražava na kardiovaskularni sustav osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2. U ovoj studiji se ispitivanje dugodjelujućeg eksenatida provodilo na 14 752 pacijenta kroz 3,2 godine, od kojih je većina pacijenata imala šećernu bolest tip 2 i neki kardiovaskularni problem. U skupini sudionika koji su primali placebo dogodile su se velike štetne kardiovaskularne pojave kod 905 (12,23%) od 7 396, dok je u skupini sudionika koji su primali eksenatid on bio 839 (11,4%) od 7 356. Zbog ovih rezultata ne može se sa sigurnošću reći da eksenatid posjeduje dovoljan kardioprotektivni učinak, ali povoljan učinak je vidljiv. Nema značajne razlike između ispitivanih skupina pa se za potvrdu ovog učinka trebaju provoditi dodatna istraživanja (85).

Dodatnim uvidom u provedenu studiju prikazuje se da je 1 091 (7,39%) od 14 752 pacijenta umrlo, a 1 744 (11,82%) od 14 752 pacijenta doživjelo neki od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja. U ovim ispitivanjima su dakle sudjelovali pacijenti koji se imali neki od mogućih

problema za kardiovaskularni sustav, pa se uz ovakav pregled rezultata može reći da lijek eksenatid ima barem malo povoljan učinak, ali svakako su potrebna daljnja istraživanja (86).

### **3.3.2. ELIXA**

GLP-1 agonist liksisenatid sudjelovao je u istraživanju ELIXA (*engl.* Evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome). Učinak liksisenatida očituje se na kardiovaskularni sustav te je u ovome istraživanju u kojem je sudjelovalo 6 068 pacijenata tijekom 25 mjeseci prikazano da liksisenatid nema negativan utjecaj na razvoj kardiovaskularnih događaja. Liječenje u ovome ispitivanju provodilo se s maksimalnom dozom lijeka liksisenatid od 20 µg u skupini pacijenata koji su primali lijek s ukupnim brojem pacijenata od 3 034, a postojala je i placebo skupina u kojoj je bilo 3 034 pacijenta. Neki od velikih kardiovaskularnih događaja pojavili su se dakle kod 406 bolesnika od 3 034, što je u postotku 13,38% u skupini sudionika koji su primali lijek. U placebo skupini taj je događaj bio prisutan kod 399 bolesnika od 3 034, što je u postotku 13,15% (87).

Liksisenatid ima pozitivan učinak na nefropatiju, komplikaciju šećerne bolesti tip 2. To je prikazano u istraživanju koje je analiziralo ELIXA studiju te dokazalo da se uz uporabu liksisenatida može smanjiti rizik od nastajanja nove makroalbuminurije (88).

### **3.3.3. LEADER**

GLP-1 agonist liraglutid sudjelovao je u istraživanju LEADER (*engl.* Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). U ispitivanju koje je trajalo 3,8 godina sudjelovalo je 9 340 bolesnika. Starosna dob ispitanika je 50 ili više godina s kardiovaskularnom bolesti ili kardiovaskularnim rizikom. Kod 608 bolesnika od 4 668 (13,02%) koji su primali liraglutid zabilježen je primarni kardiovaskularni ishod, dok je u placebo skupini u kojoj je bilo 4 672 bolesnika takav ishod zabilježen kod 694 sudionika (14,85%). U ovome istraživanju prikazuje se koliko je bolesnika umrlo zbog kardiovaskularnih razloga. U skupini s liraglutidom smrt se dogodila kod 219 bolesnika od 4 668 (4,69%), a u

placebo skupini kod 278 od 4 672 (5,95%). Smrt se promatrana u ovome istraživanju zbog bilo kojeg razloga dogodila kod 381 bolesnika od 4 668 u liraglutid skupini (8,16%) i kod 447 od 4 672 bolesnika u placebo skupini (9,56%). Važnost ovog istraživanja je i u tome što se prikazuje kako lijek liraglutid utječe na tjelesnu težinu koja je vrlo važna u kliničkoj praksi. Prikazuje se da je došlo do smanjenja tjelesne težine za 2,3 kg u liraglutid skupini sudionika. Također je došlo i do smanjenja krvnog tlaka, sistoličkog za 1,2 mmHg. Parametri koji su prikazani jesu povišeni dijastolički krvni tlak za 0,9 mmHg i otkucaji srca za 3 otkucaja u minuti u liraglutid skupini sudionika (89).

#### **3.3.4. SUSTAIN-6**

U istraživanju koje je uključivalo 3 297 pacijenata u razdoblju od 104 tjedna pozitivan i povoljan učinak semaglutida pokazao se s utjecajem na smanjenje nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara. Dijagnosticiranje nove ili pogoršanje postojeće nefropatije nije zabilježeno u ovoj studiji tako da je i to pozitivan učinak semaglutida. Jedini negativan učinak koji se pokazao u malom postotku bila je mogućnost pogoršanja komplikacije šećerne bolesti tip 2 - retinopatije, uz korištenje GLP-1 agonista semaglutida. Upotrebom GLP-1 agonista te njihovim učincima koji se sve više istražuju, moguće je postići bolju kvalitetu života pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 2. To je prikazano u provedenom istraživanju, uz brojne druge učinke semaglutida. Lijek semaglutid ima dakle pozitivan učinak na kardiovaskularne ishode, tjelesnu težinu, nastajanje nove ili pogoršanje postojeće nefropatije (90).

#### **3.3.5. REWIND**

Rewind (*engl.* Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) je studija važna za prikazivanje povoljnog učinka dulaglutida u odnosu na placebo u nastajanju nekog od problema povezanih s kardiovaskularnim sustavom. Starosna dob sudionika je 50 ili više godina, a svaki je imao neki od faktora rizika za svoj kardiovaskularni sustav. Broj

bolesnika je 9 901, a njih se pratilo 5,4 godine. Cilj je bio pratiti hoće li se pojaviti neki od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja kao što su kardiovaskularna smrt-CV (*engl.* cardiovascular), nefatalan infarkta miokarda-MI (*engl.* myocardial infarction) ili nefatalan moždani udar. Neki od navedenih događaja pojavio se kod 594 (12,0%) od 4 949 bolesne osobe koje su primale dulaglutid, a dok se u placebo skupini bolesnika ta pojava dogodila kod 663 (13,38%) od 4 952 osobe. Iz navedenih podataka može se zaključiti da lijek dulaglutid ima dobar učinak koji je važan u kliničkoj praksi (91).

U studiji koja je analizirala učinak dulaglutida na moždani udar pronađeni su rezultati koji govore o tome da lijek dulaglutid može smanjiti klinički važan štetan događaj moždanog udara svojom dugotrajnom uporabom kod osoba koje su oboljele od šećerne bolesti tip 2, ali neće utjecati na težinu moždanog udara koji može nastati iako se lijek koristi. Dakle, GLP-1 agonisti, u ovome slučaju lijek dulaglutid, mogu imati blagotvoran učinak na moždani udar, ali neće izostati njegova pojavnost zbog čega su i potrebna daljnja istraživanja kod svih pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tip 2 (92).

### **3.3.6. PIONEER-6**

Pioneer-6 (*engl.* Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6) istraživanje prikazuje važnost primjene GLP-1 agonista semaglutida u oralnom obliku. Istraživanje je dvostruko slijepo i prikazuje učinak navedenog lijeka. Ispitanici koji su sudjelovali u ovoj studiji starosne su dobi od 50 i 60 godina s kardiovaskularnom ili bolešću bubrega i kardiovaskularnim rizicima. Ukupno je bilo 3 183 pacijenta uključeno u istraživanje koje je trajalo 15,9 mjeseci. Prilikom istraživanja pratila se pojavnost nekog od štetnih kardiovaskularnih događaja. Velika štetna kardiovaskularna pojava dogodila se kod 61 bolesnika od 1 591 (3,8%) u skupini pacijenata liječenih oralnim semaglutidom i kod 76 od 1 592 bolesnika koji su u placebo skupini (4,8%). Smrt koja je nastupila iz bilo kojeg razloga prilikom ovog istraživanja zabilježena je kod 23 od 1 591 pacijenta (1,4%) u grupi pacijenata liječenih oralnim semaglutidom i kod 45

od 1 592 pacijenta (2,8%) u placebo grupi pacijenata. Iz navedenih podataka se može zaključiti da se kod bolesnika koji su oboljeli od šećerne bolesti tip 2 i koji su koristili oralni oblik semaglutida u manjem postotku javljao neki od štetnih kardiovaskularnih događaja (93).

### **3.4. Pregled odabranih kliničkih studija i djelovanja GLP-1 agonista na smanjenje tjelesne težine**

#### **3.4.1. SCALE**

U istraživanju SCALE (*engl.* Satiety and Clinical Adiposity—Liraglutide Evidence) se ispituje učinkovitost i sigurnost liraglutida za kontrolu tjelesne težine kod pretilih bolesnika. Od većeg broja sudionika napravljene su tri grupe. Grupa sa 3 731 bolesnikom koji boluju od pretilosti bez šećerne bolesti tip 2, grupa s 846 odraslih osoba sa šećernom bolesti tip 2 i grupa s 422 sudionika kod kojih se vidi napredak u gubitku tjelesne težine zbog provedene dijeta. Također se provela i trogodišnja procjena ispitivanja na 2 254 bolesnika s pretilosti i predijabetesom. Ova studija pokazala je u svakoj od ispitivanih skupina veći gubitak tjelesne težine uz lijek liraglutid (94). Gubitak težine je u prosjeku iznosio 8,4 kg nakon isteka vremenskog perioda od 56 tjedana. Čak 10% manje tjelesne težine je zabilježeno kod 33,1% ispitanika. U istraživanju su sudjelovali ispitanici čiji je BMI veći od 27 i prisutan je barem jedan komorbiditet i ispitanici sa BMI većim od 30. U slučaju ispitanika koji su imali BMI veći od 40 učinkovitost liraglutida na smanjenje tjelesne težine bio je manji (95). Pravilnom prehranom i dijetom koja rezultira intenzivnom bihevioralnom terapijom uz korištenje GLP-1 agonista liraglutida postiže se puno veće smanjenje tjelesne težine nego bilo koji drugi postupak za smanjenje tjelesne težine kod ispitanika (96). U nedavno objavljenim ADA smjernicama preporuča se uzimanje u obzir utjecaj na tjelesnu težinu propisane terapije za šećernu bolest tip 2 (97). Svojim ostalim pozitivnim učincima i ovim dokazanim djelovanjem na smanjenje tjelesne težine u dozi od 3 mg/dan lijek liraglutid pokazuje veliki značaj za kliničku praksu (98).

### **3.4.2. STEP**

Lijek semaglutid sudjelovao je u studiji STEP (*engl.* Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity). To se istraživanje sastoji od više faza, a prikazuje uspjehe ovog lijeka za liječenje pretilosti. U STEP-1 studiji bio je prisutan 1 961 sudionik ispitivanja, koji ne boluje od šećerne bolesti tip 2. U STEP-2 studiji je bilo 1 210 odraslih sudionika koji su pretili i boluju od šećerne bolesti tip 2. U STEP-3 studiji bilo je 611 sudionika koji su pretili i bez šećerne bolesti tip 2. U STEP-4 studiji bilo je 902 sudionika. U svakoj provedenoj studiji došlo je do većeg gubitka tjelesne težine uz lijek semaglutid u dozi od 2,4 mg/tjedno za razliku od skupina u kojima se koristio placebo (94). STEP-1 studija prikazuje da je došlo do smanjenja tjelesne težine za 16,9% kod ispitanika koji su primali lijek semaglutid, a u placebo kontrolnoj skupini je taj postotak 2,4%. Ovdje su ispitanici bili odrasli pacijenti koji su pretili bez šećerne bolesti tip 2 (99). STEP-2 studija prikazuje da je došlo do smanjenja tjelesne težine za 10,6% kod ispitanika koji su primali lijek semaglutid, a u placebo kontrolnoj skupini je taj postotak 3,1%. Ovdje su ispitanici bili odrasli pacijenti koji su pretili i boluju od šećerne bolesti tip 2 (100). STEP-3 studija prikazuje da je došlo do smanjenja tjelesne težine za 17,6% kod ispitanika koji su primali lijek semaglutid, a u placebo kontrolnoj skupini je taj postotak 5,0%. Ovdje su ispitanici bili odrasli pacijenti bez šećerne bolesti tip 2 i na intenzivnoj bihevioralnoj terapiji tj. dijeti uz tjelovježbu (101). STEP-4 studija prikazuje da je došlo do smanjenja tjelesne težine za 18,2% kod ispitanika koji su primali lijek semaglutid kroz 20 tjedana. Ovdje su ispitanici bili odrasli pacijenti bez šećerne bolesti tip 2. Nakon perioda od 20 tjedana postotak smanjenja tjelesne težine iznosi 8,8%, a u placebo kontrolnoj skupini dolazi do povećanja tjelesne težine za 6,5% (102).

### **3.4.3. SELECT**

Lijek semaglutid sudjelovao je u studiji SELECT (*engl.* Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients with Overweight or Obesity). U studiji koja još traje je sudjelovalo 17

500 ispitanika. Pacijenti koji su sudjelovali nisu imali šećernu bolest tip 2, a primali su dozu od 2,4 mg/tjedno. Primarno se proučavao kardiovaskularni utjecaj semaglutida, a utjecaj na pretilost i ostali utjecaji kao sekundarni cilj. Studija se još provodi te se očekuje da će prikazati očekivani povoljni utjecaj semaglutida na smanjenje tjelesne težine uz ostale kardioprotektivne i druge klinički važne učinke (103, 104).

#### 3.4.4. Prikaz djelovanja ostalih GLP-1 agonista na tjelesnu težinu

Ostali GLP-1 agonisti također utječu na smanjenje tjelesne težine te je prikaz njihovog učinka naveden u tablici koja slijedi.

Tablica 8. Utjecaj GLP-1 agonista dulaglutida, eksenatida i liksisenatida na smanjenje tjelesne težine (33 - 37)

Naziv lijeka	Smanjenje tjelesne težine
dulaglutid	0,35 – 2,9 kg
eksenatid	1,0 – 5,2 kg
liksisenatid	0,38 – 2,96 kg

**GLP-1 agonist dulaglutid** je istraživao u studiji AWARD (*engl. Assessment of Weekly Administration of dulaglutide in Diabetes*). U ovoj studiji koja se provodila u više nastavaka se spominje kako lijek dulaglutid kao dodana terapija u liječenju šećerne bolesti tip 2 uspješno dovodi do gubitka tjelesne mase u rasponu od 3 - 5% (105).

**GLP-1 agonist eksenatid** koji je istraživao u šest različitih studija koje su uključivale manji broj ispitanika od 362 sudionika kroz period od 12 do 24 tjedna pokazuje bitno smanjenje tjelesne težine kod pretilih ispitanika ili pretilih ispitanika bez šećerne bolesti. U ovom slučaju su potrebna veća ispitivanja sa većim brojem ispitanika i duljeg trajanja s čime bi se potvrdila sigurnost primjene i učinkovitost lijeka s obzirom na smanjenje tjelesne težine u terapiji (106).

**GLP-1 agonist liksisenatid** sudjelovao je u provedenoj meta analizi GETGOAL (*engl.* GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation) i prikazan je njegov bitan utjecaj na tjelesnu težinu uz ostale učinke liksisenatida. Učinak liksisenatida dokazan je provedbom meta analize koja je prikazala rezultate 76-tjednog istraživanja iz 5 studija kontroliranih s placebo skupinom. Bilo je prisutno 3000 bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip 2. Liksisenatid pruža dugotrajnu normalizaciju glikemije te povoljno djeluje na tjelesnu težinu (107). Od više provedenih studija u nekima od GETGOAL istraživanja se spominje da se tjelesna težina uz korištenje lijeka liksisenatid mijenja i smanjuje za do 2,7 kg (108).

### **3.5. Pregled odabranih kliničkih studija i djelovanja GLP-1 agonista s renoprotektivnim karakteristikama**

#### **3.5.1. FLOW**

Lijek semaglutid u dozi od 1 mg/tjedno sudjelovao je u studiji FLOW (*engl.* A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease). Studija još traje, u njoj sudjeluje 3 160 pacijenata, a prisutni su pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tip 2 i imaju oštećenje bubrega. Primarni cilj studije je utvrditi mjeru pada eGFR funkcije koja može voditi do završnog stanja bolesti bubrega ili smrti od bolesti bubrega. Također se proučavao kardiovaskularni utjecaj kao primarni cilj, smrt od kardiovaskularnih bolesti. Kao sekundarni cilj pratili su se ostali klinički značajni učinci lijeka, gubitak tjelesne težine, utjecaj na krvni tlak (109).

#### **3.5.2. Pregled renoprotektivnog djelovanja ostalih GLP-1 agonista**

U provedenim istraživanjima i studijama koje su pokazale kardiovaskularnu sigurnost GLP-1 agonista također se pratio i utjecaj na bubrege. Pratila se: pojavnost makroalbuminurije, razina kreatinina, pad eGFR-a, potreba za bubrežnom terapijom i smrt (110). Iz ovih istraživanja su



prikupljeni važni i bitni podaci vezani za renoprotektivnost GLP-1 agonista, ali kako nisu posebno dizajnirane studije za praćenje bubrežnih ishoda potrebna su dodatna istraživanja.

Tablica 9. Bubrežni ishodi koristeći GLP-1 agoniste (110)

	LEADER		SUSTAIN-6		EXSCEL		REWIND	
	liraglutid	placebo	semaglutid	placebo	eksenatid	placebo	dulaglutid	Placebo
<b>Štetni događaj/100 ljudi</b>	15	19	18,6	30,6	19	22	34,7	40,7

### *Liksisenatid i renoprotektivnost*

Istraživanje ELIXA u kojem je sudjelovalo 6 068 pacijenata pokazuje renoprotektivnost liksisenatida uz ostale pozitivne klinički značajne učinke. Korištenjem lijeka se usporilo za 10% napredovanje promjene u mokraćnom albumin-kreatinin omjeru. Kontrolna skupina pokazuje 24% promjena dok je u placebo skupini ta promjena u 34% slučajeva. U dodatnim istraživanjima ove studije prikazuje se da je uz korištenje lijeka liksisenatid napredovanje promjene u mokraćnom albumin-kreatinin omjeru smanjeno za 21% i 39% za period od 108 tjedana. GLP-1 agonist liksisenatid smanjuje rizik od novo nastalih makroalbuminurija uspoređujući rezultate dobivene iz kontrolne skupine ispitanika sa placebo skupinom ovog istraživanja (88).

### ***Liraglutid i renoprotektivnost***

Istraživanje LEADER u kojem je sudjelovalo 9 340 pacijenata pokazuje renoprotektivnost liraglutida uz ostale pozitivne klinički značajne učinke. Korištenjem GLP-1 agonista liraglutida došlo je do 26% smanjenja novonastale perzistentne makroalbuminurije. Kontrolna skupina imala je s vremenom manji pad u bubrežnoj funkciji protekom vremena na terapiji, došlo je do 2% manjeg pada bubrežne funkcije koja se očituje određivanjem eGFR vrijednosti. Studija koja se naziva LIRA-RENAL prikazuje dodatne informacije vezane za renoprotektivnost liraglutida. To je mala studija koja prikazuje da nakon kratkog perioda liječenja liraglutidom ne dolazi do promjena u funkciji bubrega (111).

### ***Semaglutid i renoprotektivnost***

Istraživanje SUSTAIN-6 u kojem je sudjelovalo 3 297 pacijenata pokazuje renoprotektivnost semaglutida uz ostale pozitivne klinički značajne učinke. U studiji je prikazano da je u kontrolnoj skupini ispitanika došlo do nastanka nove ili pogoršanja postojeće nefropatije kod 62 pacijenta ili 3,8% dok je u placebo skupini taj postotak 6,1%. GLP-1 agonist semaglutid smanjuje relativni rizik od nekog nepovoljnog bubrežnog ishoda za 36% i za 46 % perzistentnu makroalbuminuriju dok su učinci na krajnje teže oblike bubrežne bolesti neznajni (90).

Lijek semaglutid koji se primjenjuje oralno je ispitan u studiji SOUL (*engl.* A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes ). To je studija u kojoj se primarno prate kardiovaskularni učinci ovog lijeka, ali pratiti će se i bubrežni ishodi kao sekundarni ciljevi. U studiji koja još uvijek traje je sudjelovalo 9642 pacijenta. Uspoređuje se djelovanje lijeka sa placeboom kroz period od 3,5 – 5 godina (112).

### ***Eksenatid i renoprotektivnost***

Istraživanje EXSCEL u kojem je sudjelovalo 14 752 pacijenata pokazuje renoprotektivnost eksenatida uz ostale pozitivne klinički značajne učinke. GLP-1 agonist eksenatid produljenog oslobađanja smanjuje pojavnost nastanka nove makroalbuminurije za 15% (113). Nakon provedenih novijih istraživanja u kojima se analiziralo šest provedenih studija koje su u fazi III pokazuje se da lijek eksenatid dosljedno smanjuje promjene u mokraćnom albumin-kreatinin omjeru (113).

### ***Dulaglutid i renoprotektivnost***

Istraživanje REWIND u kojem je sudjelovalo 9 901 pacijent pokazuje renoprotektivnost dulaglutida uz ostale pozitivne klinički značajne učinke. GLP-1 agonist dulaglutid je smanjio pojavnost nekog štetnog bubrežnog ishoda za 15% pri čemu najviše na razvoj makroalbuminurija. U AWARD-7 studiji u kojoj je sudjelovao dulaglutid nisu pronađena značajnija pozitivnija djelovanja ovog lijeka s obzirom na drugi antihiperглиkemik (114). Provodila se i analiza u kojoj su istraživanjem REWIND studije pronađeni podaci koji pokazuju da dulaglutid uzrokuje manji pad eGFR funkcije te da može pomoći u očuvanju bubrežne funkcije ukoliko se koristi dugotrajnije kod osoba sa šećernom bolesti tip 2 (115).

Tablica 10. Bubrežni ishodi u kliničkim ispitivanjima s GLP-1 agonistima kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 (116)

Naziv Studije	Lijek i intervencija	Studijska populacija	Bubrežni ishodi	Eksploratorni rezultati za bubrege (promjena u odnosu na početni placebo/intervenciju ili HR 95% CI)	Rezultati
ELIXA	10-20 µg liksisenatida u odnosu na placebo	6068 bolesnika s infarktom miokarda ili hospitalizacijom zbog nestabilne angine u prethodnih 180 dana s medijanom praćenja od 108 tjedana	promjena UACR (%) od početne vrijednosti do 108 tjedana	24% naspram 34%, $p = 0,004$	liksisenatid smanjuje progresiju UACR-a u bolesnika s makroalbuminurijom, uz manji rizik od nove pojave makroalbuminurije
			% promjene UACR-a u:		
			normoalbuminurija	-1,69% (11,69-8,30; $p = 0,7398$ )	
			mikroalbuminurija	-21,10% (42,25-0,04; $p = 0,0502$ )	
			makroalbuminurija	-39,18% (68,53-9,84; $p = 0,007$ )	
rizik od novonastale makroalbuminurije	0,808 (0,660-0,991; $p = 0,0404$ )				
LEADER	liraglutid 1,8 mg (ili najveća podnošljiva doza) u odnosu na placebo	9340 bolesnika s visokim KV rizikom s medijanom praćenja od 3,84 godine	sastavljeni krajnji ishod	0,78 (0,67-0,92, $p = 0,003$ )	liraglutid je odredio niži rizik sastavljenog bubrežnog ishoda od placeba, uglavnom zahvaljujući nižoj stopi novonastale perzistentne makroalbuminurije.
			novonastala perzistentna albuminurija	0,74 (0,60-0,91, $p = 0,004$ )	
			trajno udvostručenje sCr i eGFR <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,89 (0,67-1,19, $p = 0,43$ )	
			potreba za kontinuiranim RRT	0,87 (0,61-1,24, $p = 0,44$ )	
			smrt zbog bolesti bubrega	1,59 (0,52-4,87, $p = 0,41$ )	

Naziv Studije	Lijek i intervencija	Studijska populacija	Bubrežni ishodi	Eksploratorni rezultati za bubrege (promjena u odnosu na početni placebo/intervenciju ili HR 95% CI)	Rezultati
SUSA-IN-6	semaglutid 0,5 mg u odnosu na 1,0 mg u odnosu na placebo	3297 pacijenata, 83% je imalo utvrđenu KVB, KBB ili oboje. Medijan praćenja bio je 108 tjedana	nova ili pogoršana nefropatija nova pojava perzistentne makroalbuminurije trajno udvostručenje sCr i eGFR <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> potreba za kontinuiranim RRT	0,64 (0,46-0,88, <i>p</i> = 0,005) 0,54 (0,37-0,77, <i>p</i> = 0,001) 1,28 (0,64–2,58, <i>p</i> = 0,48) 0,91 (0,40–2,07, <i>p</i> = 0,83)	čini se da je smanjenje makroalbuminurije isključivo odgovorno za povoljan bubrežni ishod semaglutida
AWA-RD-7	dulaglutid 0,75 i 1,5 mg u odnosu na inzulin glargin	577 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom bubrežnom bolešću s praćenjem od 52 tjedna	eGFR i UACR mijenjaju se u odnosu na početnu vrijednost	eGFR s dulaglutidom 1,5 mg 34,0 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> i (SE 0,7); <i>p</i> = 0,005 u odnosu na inzulin glargin dulaglutid 0,75 mg (33,8 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (0,7); <i>p</i> = 0,009 u odnosu na inzulin glargin) inzulin glargin (31,3 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (0,7)). smanjenje UACR-a s dulaglutidom	dulaglutid je postigao kontrolu glikemije slično kao inzulin glargin, uz smanjeni pad eGFR-a. Čini se da je dulaglutid siguran u postizanju kontrole glikemije u bolesnika s umjerenom do teškom CKD.

Naziv Studije	Lijek i intervencija	Studijska populacija	Bubrežni ishodi	Eksploratorni rezultati za bubrege (promjena u odnosu na početni placebo/intervenciju ili HR 95% CI)	Rezultati
AWA-RD-7				1,5 mg -22,5% [95% CI -35,1 do -7,5], -20,1% (-33,1 do -4,6] s dulaglutidom 0,75 mg; -13,0% (-27,1-3,9) s inzulinom glarginom	
EXSC-EL	eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg ili placebo jednom tjedno	14 752 bolesnika (od kojih je 73,1% imalo prethodnu KVB) praćeno je medijan od 3,2 godine	bubrežni sastavljeni ishod 2 (40% pad eGFR, zamjena bubrega, bubrežna smrt ili nova makroalbuminurija)	0,85 (0,73-0,98, $p = 0,027$ )	sastavljeni ishod od 40% pada eGFR-a, bubrežne zamjene, bubrežne smrti ili nove makroalbuminurije značajno je smanjen u prilagođenoj analizi dodavanjem eksenatida osobama s T2DM. Ostali bubrežni ishodi bili su brojčano, ali ne i statistički poboljšani s eksenatidom

Naziv Studije	Lijek i intervencija	Studijska populacija	Bubrežni ishodi	Eksploratorni rezultati za bubrege (promjena u odnosu na početni placebo/intervenciju ili HR 95% CI)	Rezultati
LIRA-RE-NAL	liraglutid 1,8 mg u odnosu na placebo	279 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	promjena HbA1c od početne vrijednosti do 26. tjedna	–1,05% u odnosu na –0,38%.	liraglutid nije utjecao na funkciju bubrega i pokazao je bolju kontrolu glikemije, bez povećanja hipoglikemije, ali s većim povlačenjem zbog gastrointestinalnih nuspojava nego placebo u osoba s T2DM i umjerenim oštećenjem bubrega.

*Klinička ispitivanja za kontrolu glikemije u umjereno teškoj KBB*

AWARD-7, LIRA-RENAL.

*Klinička ispitivanja za CV sigurnost*

LEADER, ELIXA, SUSTAIN-6, EXSCEL.

*Skraćenice iz tablice*

HR - omjer rizika, CI - interval pouzdanosti, UACR - omjer albumin-kreatinin u mokraći (albumin mjereno u mg/g), CV – kardiovaskularni, sCr - kreatinin u serumu, eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije u mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, CKD - kronična bubrežna bolest, KVB - KV bolest, CrCl - klirens kreatinina, RRT – bubrežna nadomjesna terapija, SE - standardna greška, HbA1c - hemoglobin A1c.

### 3.5.3. Prikaz renoprotektivnog mehanizma djelovanja GLP-1 agonista

Način na koji GLP-1 agonisti djeluju renoprotektivno zahtijevaju daljnja istraživanja, a može ih se opisati njihovim indirektnim i direktnim utjecajem na bubrege. Indirektni utjecaji su: sniženje povišene razine glukoze, sniženje HbA1c u krvi, smanjenje krvnog tlak i smanjenje tjelesne težine (117). Direktni utjecaj je sprječavanje strukturalnih i funkcionalnih promjena koje se javljaju u dijabetičkoj nefropatiji, za što su potrebna još dodatna istraživanja kako bi se potvrdio takav učinak (118).

Tablica 11. Moguća renoprotektivna djelovanja GLP-1 agonista na bubrege (116)

Izravni učinci	Neizravni učinci
stimulacija proksimalne tubularne natriureze	poboljšana kontrola glikemije
modulacija cAMP/PKA signalizacije	poboljšana kontrola krvnog tlaka
inhibicija renin-angiotenzinskog sustava	gubitak težine
↓ bubrežna hipoksija	↑ osjetljivost na inzulin
↓ glomerularna ateroskleroza?	↓ postprandijalni glukagon
vazodilatacija ovisna o endotelu bubrega	↓ intestinalni unos lipida
↑ tubuloglomerularna povratna sprega (preko ↓ NHE3 aktivnosti)	↑ aktivacija smeđeg masnog tkiva
↑ ANP?	učinci na mikrobiom?

*Skraćenice i simboli iz tablice*

PKA - protein kinaza A, NHE3 - natrij–vodikov izmjenjivač 3, ANP - atrijski natriuretski peptid  
 ↑ povećanje, ↓ smanjenje



### **3.6. Pregled pozitivnih djelovanja GLP-1 agonista na druga tkiva u organizmu čovjeka**

#### **3.6.1. Utjecaj GLP-1 agonista na jetru**

GLP-1 agonist dulaglutid djeluje na jetru. Provedeno je istraživanje koje je metaanalizom provedenih ispitivanja utvrdilo da dulaglutid može liječiti bolesti jetre, posebno NAFLD (*engl.* non-alcoholic fatty liver disease) ili NASH (*engl.* non-alcoholic steatohepatitis). U liječenju koje je trajalo 26 tjedana dulaglutid utječe na smanjenje postotka masti u jetri, smanjuje se i razina jetrenih enzima u serumu krvi (119).

Učinak eksenatida na jetru također je prisutan. Eksenatid ima povoljan utjecaj na bezalkoholnu masnu bolest jetre. Istraživanje je obuhvatilo analizu 1 095 članaka pronađenih uz pomoć baze podataka na internetu. Provedena mrežna meta analiza pokazuje sljedeće rezultate: utjecaj na smanjenje povišenih vrijednosti ALT (*engl.* alanine aminotransferase) je 85%, utjecaj na smanjenje povišenih vrijednosti AST (*engl.* aspartate aminotransferase) je 70 % i utjecaj na trigliceride čije se povišene vrijednosti smanjuju uz vjerojatnost od 63% (120).

Učinak liksisenatida na steatozu jetre očituje se smanjenjem ALT. Provedeno istraživanje pokazuje da pacijenti koji su izgubili na tjelesnoj težini imaju niže vrijednosti ALT, a time i povoljan učinak liksisenatida na jetru (121).

Učinak liraglutida na bezalkoholnu masnu bolest jetre kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 prikazan je u meta analizi koja je pretraživajući online baze podataka Medline, Embase, Cochrane u svojoj završnoj analizi prikazala 11 studija s 535 pacijenata. Liraglutid je smanjio masnoću u jetri, tjelesnu težinu i time indeks tjelesne mase, lipoproteine, ukupni kolesterol i trigliceride (122).

Istraživanje u kojem su sudjelovali pacijenti s dokazanim NASH oboljenjem jetre dokazalo je uspješnost korištenja semaglutida u ovom slučaju oboljenja. Učinak semaglutida na bezalkoholni steatohepatitis promatran je na 320 pacijenata od kojih je 199 imalo i šećernu

bolest tip 2. GLP-1 agonisti svojim djelovanjem na tjelesnu težinu, metabolizam glukoze i lipida, upalu, utječu na NASH. Upotrebom semaglutida vrijednosti ALT značajno se smanjuju kao i vrijednosti CRP-a (123).

### **3.6.2. Utjecaj GLP-1 agonista na mozak**

Positivan učinak eksenatida kod Alzheimerove bolesti prikazan je provođenjem studije koja je u svoje istraživanje uključila četverogodišnje ispitivanje vezano za taj učinak. Učinak eksenatida smanjuje učestalost Alzheimerove bolesti kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip 2 i starijih od 65 godina (124).

Kod osoba koje su oboljele od Parkinsonove bolesti dolazi do smanjenja djelovanja inzulinske signalizacije u mozgu. U provedenom istraživanju koje je uključivalo manji broj sudionika uspoređene su skupine sudionika koje su primale placebo i eksenatid. Kod osoba koje su primale eksenatid došlo je do blagog poboljšanja u motorici. Eksenatid može imati učinak na modificiranje Parkinsonove bolesti (125, 126).

### **3.6.3. Utjecaj GLP-1 agonista na proteine i stanice**

Velika klinička studija prikazala je da eksenatid ima povoljan protuupalni učinak, utjecaj na smanjenje CRP-a (*engl.* c-reactive protein). Provedene studije DURATION-2 (*engl.* researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly), DURATION-3, DURATION-4, DURATION-5 prikazuju smanjenje CRP-a upotrebom eksenatida. Učinak eksenatida na koronarnu bolest pokazao je veliki pozitivan učinak. U provedenim istraživanjima eksenatid se davao i.v. kod bolesnika s infarktom miokarda i elevacijom ST elementa. Došlo je do smanjivanja reperfuzijske ozljede i smanjivanja veličine infarkta uspoređujući s placebo liječenjem (127).

Liksisenatid djeluje i na endotelne stanice. Provedeno istraživanje prikazuje da liksisenatid štiti endotelne stanice od toksičnosti slobodnih masnih kiselina. Također je prikazano da liksisenatid

smanjuje prijanjanje monocita na endotelne stanice te se time i ostalim djelovanjima smatra lijekom koji ima povoljan utjecaj kod kardiovaskularnih komplikacija (128).

## 4. RASPRAVA

U ovom preglednom radu prikazani su podaci važni za normalizaciju glikemije i moguće komplikacije šećerne bolesti tip 2. Prikazana je važnost prirodnog GLP-1, a time i lijekova iz skupine GLP-1 agonista. Kvalitetnim farmakološkim djelovanjem GLP-1 agonista postiže se učinkovita kontrola glikemije, smanjenje tjelesne težine, povoljan utjecaj na kardiovaskularni sustav.

Prikazani GLP-1 agonisti: dulaglutid, eksenatid, liksisenatid, liraglutid i semaglutid imaju veliki značaj za kliničku praksu. Svojim djelovanjem su učinkoviti u terapiji šećerne bolesti tip 2, ali i kod drugih bolesti koje su posljedica šećerne bolesti tip 2. Proveden je veliki broj istraživanja od kojih su neka izdvojena i prikazana u ovome radu. Potreban je stalni angažman znanstvenika i provođenje novih istraživanja kako bi se još bolje mogao prikazati uspješan farmakološki profil ovih lijekova.

Ovaj rad analizira i prikazuje svaki značaj lijekova iz skupine GLP-1 agonista koji je važan za zdravlje ljudi, pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 2. Ovo je mlada skupina lijekova i u nekim situacijama nije u potpunosti jasno na koji način se ostvaruju druga djelovanja i jesu li moguća i koje su negativne posljedice korištenja ovih lijekova.

Najviše kliničkih ispitivanja i studija za GLP-1 agoniste odobreno je za provedbu u onoj grani medicine koja je bitna za sprječavanje sve većeg broja smrtnih slučajeva, a to su slučajevi zbog kardiovaskularnih ishoda. U ovome radu prikazane su karakteristike sljedećih studija: EXSCEL, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, PIONEER-6, SCALE, STEP, SELECT, AWARD, GETGOAL, FLOW, SOUL i DURATION. Od studija koje prikazuju važnost kontrole glukoze u krvi i povezanost s komplikacijama šećerne bolesti, prikazane su karakteristike sljedećih studija: UKPDS, DCCT, ACCORD, ADVANCE i VADT.

Prikazani GLP-1 agonisti kao neki od novijih lijekova za liječenje šećerne bolesti tip 2 mogu se podijeliti na kratkodjelujuće (2), dugodjelujuće (5) od kojih se samo jedan primjenjuje oralno, a ostali se primjenjuju s.c., jednom tjedno ili jednom dnevno. Uz veliki značaj za kliničku praksu kroz razna djelovanja koja se očituju pozitivnim utjecajem na organizam čovjeka, ovi lijekovi imaju i neke štetne učinke od kojih su najzastupljeniji štetni učinci na GIT. Ovi lijekovi učinkovito snižavaju HbA1c u rasponu 0,64 – 1,87%. Utjecaj na smanjenje tjelesne težine s obzirom na istraživanja je u rasponu 1 – 8,4 kg, a za neke lijekove prikazano u postotku od 3 – 18,2%.

#### **4.1. Značaj odabranih farmakokinetičkih parametara i ostalih svojstava GLP-1 agonista na učinak smanjenja glukoze u krvi**

Tablica 12. Utjecaj GLP-1 agonista na HbA1c (33 - 37)

<b>Naziv lijeka</b>	<b>Smanjenje HbA1c</b>
dulaglutid	1,53 – 1,87%
eksenatid	1,1 – 1,7%
liksisenatid	0,64 – 0,85%
liraglutid	0,84 – 1,83%
semaglutid	1,3 – 1,8%
oralno primijenjen semaglutid	0,8 – 1,4%

Svaki od GLP-1 agonista učinkovito utječe na smanjenje razine glukoze u krvi što se može vidjeti po tome što smanjuju HbA1c vrijednost. Na smanjenje te vrijednosti najviše utječu lijekovi semaglutid, liraglutid, eksenatid. S obzirom i na sve istraženija ostala klinički značajna djelovanja određeni lijek se može primijeniti kod određenog pacijenta ovisno o stanju pacijenta i razini njegovog oboljenja.

## 4.2. Značaj GLP-1 agonista na smanjenje kardiovaskularnog rizika

U provedenim istraživanjima koja su analizirala kardioprotektivna djelovanja GLP-1 agonista pozitivna mišljenja i djelovanja su pronađena za sve lijekove iz ove skupine.

Tablica 13. Utjecaj GLP-1 agonista na pojavnost kardiovaskularnih štetnih događaja (85, 87, 89 - 91, 93)

	eksenatid/ EXSCEL	liksisenatid/ ELIXA	liraglutid/ LEADER	semaglutid/ SUSTAIN-6	dulaglutid/ REWIND
Pojavnost kardiovaskularnog štetnog događaja (%)	11,4	13,38	13,02	6,6	12,0

Zbog velike zainteresiranosti i novih otkrića vezanih za djelovanje GLP-1 agonista na kardiovaskularno zdravlje rezultati dobiveni u provedenim studijama su od velike važnosti. Uz korištenje lijeka semaglutid dolazi do najmanje mogućnosti za pojavu nekog od štetnih kardiovaskularnih događaja, ali s obzirom da nije svaka studija uključivala isti broj pacijenata tako i dobiveni rezultati ne mogu biti direktno uspoređeni nego je potrebno provoditi daljnja istraživanja kako bih se sa većom sigurnošću prikazalo koji lijek ima najveći kardioprotektivni učinak.

### 4.3. Značaj GLP-1 agonista na smanjenje tjelesne težine

U provedenim istraživanjima koja su analizirala kardioprotektivna djelovanja GLP-1 agonista pozitivna mišljenja i djelovanja su pronađena za učinak smanjenja tjelesne težine. Dobiveni podaci o utjecaju na tjelesnu težinu imaju važnost zbog toga što mogu potaknuti istraživače na pokretanje posebno dizajniranih studija za prikazivanje kvalitetnijih rezultata jer trenutno nema puno studija koja su se provodila u tu svrhu.

Za neke GLP-1 agoniste su provedena posebna istraživanja koja prikazuju povoljan učinak ovih lijekova na smanjenje tjelesne težine pacijenata, pretilih pacijenata.

Tablica 14. Utjecaj GLP-1 agonista na smanjenje tjelesne težine (85, 108, 95, 99 - 102, 105)

	eksenatid/ EXSCEL	liksisenatid/ GETGOAL	liraglutid/ SCALE	semaglutid/ STEP	dulaglutid/ AWARD
Smanjenje tjelesne težine	1,0 – 5,2 kg	do 2,7 kg	8,4 kg	10,6 – 18,2%	3 – 5%

#### **4.4. Renoprotektivni značaj GLP-1 agonista**

U studijama u kojima su se primarno ispitivali kardiovaskularni ishodi koristeći lijekove iz skupine GLP-1 agonista pronađeni su podaci koji pokazuju renoprotektivnost ovih lijekova. Zbog velike zainteresiranosti za ovu skupinu lijekova znanstvenici pokušavaju napraviti određene studije koje će biti posebno dizajnirane za prikazivanje ovog značaja GLP-1 agonista u kliničkoj praksi.

Najmanji udio štetnih bubrežnih događaja/ 100 ljudi je kod dulaglutida, zatim semaglutida (110).

GLP-1 agonist semaglutid može smanjiti relativni rizik od nekog nepovoljnog bubrežnog ishoda za 36% i za 46% perzistentnu makroalbuminuriju (90). Lijek semaglutid u FLOW studiji može pokazati svoj veliki potencijal za renoprotektivnost koji je otkriven u ranije provedenim studijama (109).

Lijek liksisenatid uzrokuje od 21% - 39% manje mogućnosti za promjene u mokraćnom albumin-kreatinin omjeru (88).

Korištenjem GLP-1 agonista liraglutida može doći do 26% smanjenja nastanka nove perzistentne makroalbuminurije (111).

GLP-1 agonisti eksenatid produljenog oslobađanja i dulaglutid mogu smanjiti pojavnost nastanka nove makroalbuminurije za 15% (113, 115).



#### **4.5. Značaj ostalih pozitivnih djelovanja GLP-1 agonista**

##### ***GLP-1 agonisti i bolesti jetre***

GLP-1 agonist dulaglutid se može koristiti u liječenju bolesti jetre, posebno NAFLD ili NASH. Kao posljedica korištenja ovog lijeka dolazi do smanjenja postotka masti u jetri, smanjuje se i razina jetrenih enzima u serumu krvi.

Eksenatid ima povoljan utjecaj na bezalkoholnu masnu bolest jetre. Kao posljedica korištenja ovog lijeka dolazi do smanjenja povišenih vrijednosti ALT, AST i triglicerida.

Učinak liksisenatida na steatozu jetre očituje se smanjenjem ALT. Potrebna su dodatna klinička istraživanja kako bi dobiveni rezultati bili klinički značajni.

Liraglutid smanjuje: masnoću u jetri, tjelesnu težinu i time indeks tjelesne mase-BMI, lipoproteine, ukupni kolesterol i trigliceride. Uz navedene pozitivne učinke liraglutida može se reći da ovaj GLP-1 agonist ima potencijalnu pozitivnu terapijsku djelotvornost na bezalkoholnu masnu bolest jetre te su potrebna dodatna opširnija istraživanja kako bi ova otkrića imala veći klinički značaj.

Semaglutida pozitivno djeluje na bezalkoholni steatohepatitis. GLP-1 agonisti svojim djelovanjem na tjelesnu težinu, metabolizam glukoze i lipida, upalu, utječu na NASH. Upotrebom semaglutida vrijednosti ALT značajno se smanjuju kao i vrijednosti CRP-a.

### ***GLP-1 agonisti i Alzheimerova bolest***

Eksenatid smanjuje učestalost Alzheimerove bolesti kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip 2 i starijih od 65 godina. Potrebna su daljnja klinička istraživanja koja bi potvrdila ovu povezanost.

### ***GLP-1 agonisti i Parkinsonova bolest***

Eksenatid uzrokuje blago poboljšanje u motorici. Zbog malog broja sudionika i loše kvalitete dokaza potrebno je provesti kvalitetnije i opširnije istraživanje kako bi se sa sigurnošću moglo reći da eksenatid pomaže poboljšati kvalitetu života i motoriku kod bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti.

### ***GLP-1 agonisti i protuupalno djelovanje***

Eksenatid ima povoljan protuupalni učinak, utjecaj na smanjenje CRP-a. Učinak eksenatida na koronarnu bolest pokazao je veliki pozitivan učinak. Eksenatid kod bolesnika s infarktom miokarda i elevacijom ST elementa može smanjiti reperfuzijske ozljede i veličinu infarkta.

Liksisenatid štiti endotelne stanice od toksičnosti slobodnih masnih kiselina. Također smanjuje prijanjanje monocita na endotelne stanice te se time i ostalim djelovanjima smatra lijekom koji ima povoljan utjecaj kod kardiovaskularnih komplikacija. Za provedena istraživanja potrebno je napraviti odgovarajuća dodatna ispitivanja kako bi se dobiveni rezultati mogli sa sigurnošću potvrditi.

## 5. ZAKLJUČCI

GLP-1 agonisti: dulaglutid, eksenatid, liksisenatid, liraglutid i semaglutid imaju specifičan mehanizam djelovanja kao lijekovi u farmakoterapiji šećerne bolesti tip 2. Uz provođenje zdravog i pravilnog načina života GLP-1 agonisti mogu poboljšati kvalitetu života bolesnika. Također djeluju i usporavanjem želuca, čime se smanjuje apsorpcija glukoze iz hrane nakon obroka. Prikazane znanstveno utvrđene činjenice navedene u radu govore o tome da su GLP-1 agonisti djelotvorniji od nekih drugih antihiperглиkemika zato što: smanjuju mogućnost nastajanja komplikacija šećerne bolesti tip 2 time i broj lijekova koji se koriste u terapiji, smanjuju tjelesnu težinu, štite kardiovaskularni sustav, štite bubrežni sustav i štite druga tkiva u organizmu.

Svaki od lijekova iz skupine GLP-1 agonista će učinkovito i u zadovoljavajućem postotku sniziti HbA1c vrijednost. Semaglutid smanjuje u rasponu 0,8 – 1,8%, eksenatid u rasponu 1,1 – 1,7%, a dulaglutid u rasponu 1,53 – 1,87%.

Lijek semaglutid pokazuje veliku značajnost za kliničku praksu zato što ima veliko renoprotektivno djelovanje, smanjuje relativni rizik od nekog nepovoljnog bubrežnog ishoda za 36% i za 46% perzistentnu makroalbuminuriju, a u tijeku je i FLOW studija koja za cilj ima prikazati renoprotektivnost ovog lijeka uz ostala djelovanja.

Lijek liraglutid je jedan od GLP-1 agonista koji smanjuje tjelesnu težinu za 8,4 kg što je prikazano u studiji SCALE. Ovaj GLP-1 agonist na taj način pokazuje veoma povoljno djelovanje koje može pomoći u smanjenju povišenog BMI.

Kardioprotektivno djelovanje GLP-1 agonista je istraživano u studijama: EXSCEL, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND i PIONEER-6. Lijekovi koji su sudjelovali u tim istraživanjima su redom: eksenatid, liksisenatid, liraglutid, semaglutid, dulaglutid i semaglutid koji se primjenjuje oralno. Svaki od navedenih lijekova posjeduje kardioprotektivno djelovanje,

a pojavnost kardiovaskularnog štetnog događaja (%) najniža je kod lijekova semaglutid, dulaglutid.

GLP-1 agonisti još uvijek se primarno koriste za regulaciju glikemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, sami ili u kombinacijama s drugim antihyperglikemicima ili inzulinom.

Važno je napomenuti da postoji sve veći interes među znanstvenicima za dokazivanje učinaka GLP-1 agonista na srce, kardiovaskularni sustav, što još nije u potpunosti razjašnjeno, te za ostale učinke koje pokazuju lijekovi iz skupine GLP-1 agonista, kao što je renoprotekcija, smanjenje tjelesne težine, tj. njihova upotreba za smanjenje pretilosti koja je uz mnoge druge činitelje jedan od bitnih činitelja rizika za oboljenje od šećerne bolesti tip 2.

## 6. LITERATURA

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus American Diabetes Association Diabetes Care 2014;37 (Supplement 1) S81-S90.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
3. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix; 2009, 80/81, str.90-98.
4. Dahiya L, Kaur R, Kumar R, Kumar M, Palta K. GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev 2020;16(4):279-292.
5. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, & Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. Journal of diabetes research 2018;2018:3086167.
6. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther 2008;88(11):1254-64.
7. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. J Diabetes Res 2015;2015:268390.
8. Scott A, Chambers D, Goyder E, O'Cathain A. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review. PLoS One. 2017;12(5):e0177210.
9. Shuldiner AR, Yang R, and Gong DW. "Resistin, obesity, and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ" The New England Journal of Medicine 2001;345(18):1345-6.
10. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E i sur. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes 2017;66(2):241-255.

11. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E i sur. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017;66(2):241-255.

12. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18(2):117-124.

13. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18(2):110-116.

14. Diabetes UK: “Diabetes complications.”

Dostupno na: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/complications>. Pristupljeno: 27. rujna 2022.

15. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S90–S102.

16. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiology* 2018;14(6):491–509.

17. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124.

18. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA i sur. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014;26;510(7506):542-6.
19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z i sur. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(11):740-51.
20. Blaslov K, Naranda FS, Kruljac I, Renar IP. Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. *World J Diabetes* 2018;15;9(12):209-219.
21. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep* 2019;19(12):151.
22. Hedrington MS, Davis SN. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(18):2229-2235.
23. Diabetes Self-Management Blog: Meglitinides.  
Dostupno na: <https://www.diabetesselfmanagement.com/blog/meglitinides/>. Pristupljeno: 27. rujna 2022.
24. Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(15):2720.
25. Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease Emerging Therapeutic Approaches. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(4):558-568.
26. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:777861.

27. Müller TD, Finan B, Bloom SR i sur. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019;30:72-130.
28. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 16135499, Glucagon-like peptide 1.
- Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glucagon-like-peptide-1>.
- Pristupljeno: 27. rujna 2022.
29. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014;121:23-65.
30. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(2):254-67.
31. Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2021 Jun 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
32. Tricò D, Solini A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists-Use in Clinical Practice. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28(4):328-336.
33. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Trulicity® otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022.
- Dostupno na: [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: 4. listopada 2022.



34. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Byetta® 5 ili 10 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022. Dostupno na: [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: 4. listopada 2022.
35. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Lyxumia 10 ili 20 mikrograma otopina za injekciju, 2022. Dostupno na: [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: 4. listopada 2022.
36. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Victoza 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022. Dostupno na: [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: 4. listopada 2022.
37. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Ozempic 0,25 mg ili 0,5 mg ili 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, 2022. Dostupno na: [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: 4. listopada 2022.
38. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik 7. izdanje. Medicinska naklada; 2015.
39. Persson F, Borg R, Rossing P. A narrative review of new treatment options for chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Ann Transl Med* 2021;9(8):716.
40. Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 2020;80(2):197-208.
41. Nguyen TTN, Choi H, Jun HS. Preventive Effects of Dulaglutide on Disuse Muscle Atrophy Through Inhibition of Inflammation and Apoptosis by Induction of Hsp72 Expression. *Front Pharmacol* 2020;11:90.

42. Chang W, Zhu F, Zheng H i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide prevents ox-LDL-induced adhesion of monocytes to human endothelial cells: An implication in the treatment of atherosclerosis. *Mol Immunol* 2019;116:73-79.

43. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 53396299, Exenatide.

Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Exenatide>. Pristupljeno: 4. listopada 2022.

44. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P i sur. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. *Diabetes Care* 2020;43(2):446-452.

45. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 90472060, Lixisenatide.

Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lixisenatide>. Pristupljeno: 4. listopada 2022.

46. Chung YW, Lee JH, Lee JY i sur. The Anti-Inflammatory Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonist Lixisenatide on the Retinal Nuclear and Nerve Fiber Layers in an Animal Model of Early Type 2 Diabetes. *Am J Pathol* 2020;190(5):1080-1094.

47. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 16134956, Liraglutide.

Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Liraglutide>. Pristupljeno: 4. listopada 2022.

48. Wang L, Xin Q, Wang Y i sur. Efficacy and safety of liraglutide in type 2 diabetes mellitus patients complicated with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2021;171:105765.
49. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1rA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat* 2021;3:1-10.
50. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, Rivara MB, Devine EB. Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Kidney Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):1225-1234.
51. Madsbad S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD™) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009;4(2):119-129.
52. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 56843331, Semaglutide.
- Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Semaglutide>. Pristupljeno: 4. listopada 2022.
53. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med* 2020;132(sup2):3-14.
54. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, Rivara MB, Devine EB. Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Kidney Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):1225-1234.
55. Ida S, Kaneko R, Imataka K i sur. Effects of Antidiabetic Drugs on Muscle Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2021;17(3):293-303.

56. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2019;43(2):136-145.
57. Zinman B, Bhosekar V, Busch R i sur. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):356-367.
58. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK i sur. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020;46(2):100-109.
59. American Diabetes Association (ADA): 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 *Diabetes Care* Jan 2021, 44 (Supplement 1) S73-S84. Dostupno na: [https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement\\_1/S73](https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S73). Pristupljeno: 12. listopada 2022.
60. Jørgensen LG, Petersen PH, Christensen C, Eriksen EW, Brandslund I. Improvement in glycemic control over 11 years in patients monitored for diabetes in one county. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):92-8.
61. An J, Nichols GA, Qian L i sur. Time in suboptimal glycemic control over 10 years for patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020;34(8):107607.
62. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30(3):202-210.
63. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(10):CD006423.

64. Røder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2018;9(1):33-50.
65. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12:2042018821997320.
66. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med* 2020;132(sup2):3-14.
67. Bulum T. COVID-19: COVID-19 i farmakološka terapija šećerne bolesti tipa 2. *Medicus* 2020;29(2):211-217.
68. Prospective UK, Study D. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837-53.
69. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
70. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(5):643-8.
71. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832-9.
72. Robert Turner, Rury Holman, Irene Stratton i sur. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13. Erratum in: *BMJ* 1999;318(7175):29.

73. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18(2):117-124.
74. Konig M, Lamos EM, Stein SA, Davis SN. An insight into the recent diabetes trials: what is the best approach to prevent macrovascular and microvascular complications? *Curr Diabetes Rev* 2013;9(5):371-81.
75. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37(1):9-16.
76. Genuth S, Ismail-Beigi F. Clinical implications of the ACCORD trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):41-8.
77. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F i sur.; ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014;384(9958):1936-41.
78. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA i sur. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419 – 430.
79. Heller, Simon R, and ADVANCE Collaborative Group. “A summary of the ADVANCE Trial.” *Diabetes care* vol. 32 Suppl 2,Suppl 2 (2009): S357-361.
80. Terry T, Raravikar K, Chokrungvaranon N, Reaven PD. Does aggressive glycemic control benefit macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes? Insights from ACCORD, ADVANCE, and VADT. *Curr Cardiol Rep* 2012;14(1):79–88.

81. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC i sur. Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(6):431-437.
82. Agrawal L, Azad N, Bahn GD i sur. VADT Study Group. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* 2018;61(2):295-299.
83. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD008143.
84. Duckworth W, Abraira C, Moritz T i sur. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.
85. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ i sur. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1228-1239.
86. Mentz RJ, Bethel MA, Merrill P i sur. EXSCEL Study Group. Effect of Once-Weekly Exenatide on Clinical Outcomes According to Baseline Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the EXSCEL Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7(19):e009304.
87. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R i sur. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
88. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y i sur. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):859-869.

89. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i sur. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
90. Marso SP, Bain SC, Consoli A i sur. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-1844.
91. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR i sur. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10193):121–130.
92. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM i sur. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(2):106-114.
93. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M i sur. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-851.
94. Jensterle M, Janež A. Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021
95. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K i sur. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine* 2015;373(1):11–22.
96. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA i sur. Effects of liraglutide and behavioral weight loss on food cravings, eating behaviors, and eating disorder psychopathology. *Obesity* 2019;27(12):2005–2010.



97. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D i sur. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020;43(5):1085-1093.
98. Pedrosa MR, Franco DR, Gieremek HW i sur. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What Have We Achieved so Far? *Curr Atheroscler Rep* 2022;24(11):867-884.
99. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S i sur. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine* 2021;384(11):989.
100. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK i sur. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10278):971–984.
101. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK i sur. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1403–1413.
102. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M i sur. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1414–1425.
103. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM i sur. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020;229:61-69.

104. ClinicalTrials.gov.: Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT) 2020.  
Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>. Pristupljeno: 17. listopada 2022.
105. Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 2020;80(2):197-208.
106. Su N, Li Y, Xu T i sur. Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;219:293-300.
107. Broglio F, Mannucci E, Napoli R i sur. Beneficial effect of lixisenatide after 76 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis from the GetGoal programme. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):248-256.
108. Petersen AB, Christensen M. Clinical potential of lixisenatide once daily treatment for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:217-31.
109. ClinicalTrials.gov.: A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (FLOW) 2020.  
Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>. Pristupljeno: 17. listopada 2022.
110. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol* 2020;54:91-101.
111. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL i sur. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39(2):222-30.

112. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL i sur. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022;145(8):575-585.
113. van der Aart - van der Beek AB, van Raalte DH, Guja C i sur.: Exenatide once weekly decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and elevated albuminuria: pooled analysis of randomized active controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2020, 22:1556- 1566.
114. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B i sur. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):605-617.
115. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR i sur. REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):131-138.
116. Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(6):233.
117. Dalsgaard NB, Vilsbøll T, Knop FK: Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors: a narrative review of head-to-head comparisons. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:508-519.
118. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020;33(5):965-975.

119. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 2021;11(2):73.
120. Lian, Jingxuan, and Jianfang Fu. "Efficacy of Various Hypoglycemic Agents in the Treatment of Patients With Nonalcoholic Liver Disease With or Without Diabetes : A Network Meta-Analysis." *Frontiers in endocrinology* vol. 12 649018 2021.
121. Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014;4(12):e005325.
122. Song T, Jia Y, Li Z, Wang F, Ren L, Chen S. Effects of Liraglutide on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2021;12(6):1735-1749.
123. Harrison SA, Calanna S, Cusi K i sur. Semaglutide for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Trial design and comparison of non-invasive biomarkers. *Contemp Clin Trials* 2020;97:106174.
124. Zhou B, Zissimopoulos J, Nadeem H, Crane MA, Goldman D, Romley JA. Association between exenatide use and incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2021;7(1):e12139.
125. Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J i sur. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD012990.
126. Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J i sur. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7(7):CD012990.

127. Kang, Yu Mi, and Chang Hee Jung. "Cardiovascular Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists." *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea) vol. 31,2 (2016): 258-74.

128. Zhao Q, Xu H, Zhang L, Liu L, Wang L. GLP-1 receptor agonist lixisenatide protects against high free fatty acids-induced oxidative stress and inflammatory response. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1):2325-2332.

## 7. POPIS SKRAĆENICA

ADA – Američko udruženje za šećernu bolest (*engl. American Diabetes Association*)

ALT – alanin-aminotransferaza (*engl. alanine aminotransferase*)

AMP – adenzin monofosfat (*engl. adenosine monophosphate*)

AST – aspartat-aminotransferaza (*engl. aspartate aminotransferase*)

BMI – indeks tjelesne mase (*engl. body mass indeks*)

cAMP – ciklički adenzin monofosfat (*engl. cyclic adenosine monophosphate*)

COVID-19 – koronavirus bolest 2019 (*engl. coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein (*engl. c-reactive protein*)

CV – kardiovaskularni (*engl. cardiovascular*)

DPP-4 – dipeptidil peptidaza-4 (*engl. dipeptidyl peptidase-4*)

eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije (*engl. estimated glomerular filtration rate*)

GIP – želučani inhibitorni peptid (*engl. gastric inhibitory polypeptide*)

GIT – gastrointestinalni trakt

GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1 (*engl. glucagon-like peptid-1*)

GUP-NT – jutarnja glukoza u plazmi natašte (*engl. plasma glucose-in the morning on an empty stomach*)

GUP-PP – postprandijalna glukoza u plazmi (dva sata nakon obroka) (*engl. plasma glucose-postprandial glucose*)

HbA1c – glikirani hemoglobin (*engl. glycated hemoglobin*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (*engl.* high-density lipoprotein)

HDL-C – kolesterol lipoproteina visoke gustoće (*engl.* high-density lipoprotein-cholesterol)

IDF – Međunarodna dijabetička federacija (*engl.* International Diabetes Federation)

K<sup>+</sup>ATP – ATP-osjetljivi kalijevi kanali (*engl.* ATP-sensitive potassium channel)

KLF2 – faktor 2 sličan Krüppelu (*engl.* Krueppel-like factor 2)

KVS – kardiovaskularni sustav

LDL – lipoproteini niske gustoće (*engl.* low-density lipoprotein)

LDL-C – kolesterol lipoproteina niske gustoće (*engl.* low-density lipoprotein cholesterol).

MACE – veliki štetni kardiovaskularni događaji (*engl.* major adverse cardiovascular events)

MI – infarkt miokarda (*engl.* myocardial infarction)

NAFLD – bezalkoholna masna bolest jetre (*engl.* non-alcoholic fatty liver disease)

NASH – bezalkoholni steatohepatitis (*engl.* non-alcoholic steatohepatitis)

PPAR- $\gamma$  – gama receptor aktiviran proliferatorom peroksisoma (*engl.* peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

SGLT-2 – natrij-glukoza kotransporter-2 (*engl.* sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)

ST – interval između ventrikularne depolarizacije i repolarizacije ventrikula

SŽS – središnji živčani sustav