

# Utjecaj inkretinomimetika na kardiovaskularni sustav

---

**Novković, David**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:163:514128>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



David Novković

Utjecaj inkretinomimetika na kardiovaskularni  
sustav

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Veliko hvala mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.*

*Posebno hvala mojoj obitelji, prijateljima i djevojci na razumijevanju, ljubavi i podršci tijekom studiranja, bez kojih bi mi bilo puno teže postići svoje ciljeve.*

*Hvala i svim kolegama i profesorima koji su me inspirirali i motivirali tijekom godina studija.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kardiovaskularni ishodi .....	1
1.2. Inkretini - GLP-1 i GIP.....	2
1.2.1. Metabolizam .....	2
1.3. Inkretinomimetici.....	4
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	7
3. MATERIJALI I METODE.....	8
4. REZULTATI .....	9
4.1. Indikacije agonista GLP-1 receptora.....	9
4.2. Nuspojave i kontraindikacije.....	9
4.3. Mehanizam djelovanja na KVS .....	10
4.4. Metaboliti GLP-1 .....	13
4.5. Klinička ispitivanja.....	14
4.5.1. Semaglutid .....	15
4.5.2. Eksenatid.....	16
4.5.3. Liraglutid.....	17
4.5.4. Liksisenatid.....	17
4.5.5. Dulaglutid .....	18
4.5.6. Albiglutid .....	18
4.5.7. Tirzepatid .....	18
5. RASPRAVA .....	20
5.1. Usporedba GLP-1 agonista .....	20
6. ZAKLJUČCI.....	24
7. POPIS KRATICA .....	25
8. LITERATURA .....	26
9. SAŽETAK/SUMMARY .....	31

## **1. UVOD**

Prevalencija dijabetesa, prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (engl. *International Diabetes Federation*, IDF), je u stalnom porastu na globalnoj razini, značajnije u zemljama nižeg stupnja razvoja, te predstavlja značajno opterećenje za zdravstvene sustave. Procjenjuje se da je 537 milijuna ljudi 2021. godine imalo dijabetes (10,5 % odrasle populacije), a taj će se broj povećati za 46 % do 2045. godine, pri čemu će 1 od 8 odraslih osoba (20-79 godina) imati dijabetes (<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>). Dijabetes melitus tipa 2 (DM2) čini preko 90 % oboljelih od dijabetesa. S porastom prevalencije DM2, raste i prevalencija pretilosti, koja je vrlo značajan rizični faktor za razvoj mnogih bolesti, pa tako i DM2. Procjenjuje se da ima više od 1 milijarde pretilih osoba. Pretilost i DM2 povezani su s komplikacijama, među kojima su i nepovoljni kardiovaskularni (KV) ishodi (Khan i sur., 2020; Ghoorah i sur. 2016).

### **1.1. Kardiovaskularni ishodi**

Makro- i mikrovaskularne komplikacije dvije su glavne vrste komplikacija koje mogu nastati kao posljedica DM2. Makrovaskularne komplikacije uključuju velike krvne žile i mogu rezultirati cerebrovaskularnim inzultom, infarktom miokarda i gangrenom, dok su mikrovaskularne komplikacije vezane uz male krvne žile i uzrok su retinopatije, nefropatije i neuropatije. Disfunkciju endotela kod mnogih osoba s DM2 može uzrokovati niz metaboličkih poremećaja poput hiperglikemije, dislipidemije, hipertenzije, upale posredovane citokinima, povećane proizvodnje reaktivnih spojeva kisika, uz ostalo (Krentz i sur. 2007).

Kardiovaskularne bolesti (KVB) najčešći su uzrok smrti kod osoba s DM2. Kod više od 50 % pojedinaca oboljelih od DM2 prisutna je hipertenzija, a rizik od KVB četiri puta je veći nego kod osoba bez DM2 i hipertenzije. Gotovo 10 % smrti od KVB mogu se pripisati komplikacijama DM2, najviše zbog povećanog rizika od infarkta miokarda (MI) i cerebrovaskularnog inzulta. Osobe oboljele od DM2 imaju visok rizik za razvoj dislipidemije, posebice ako su pretili. Tada dolazi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina iz adipocita otpornih na inzulin, što potiče proizvodnju triglicerida i izlučivanje apolipoproteina B i VLDL-a koji su povezani s visokim rizikom od KVB (Leon i sur., 2015; Lastra i sur. 2014).

## 1.2. Inkretini - GLP-1 i GIP

Glukagonu sličan peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) dva su primarna inkretinska hormona koja ostvaruju učinke vezanjem na svoje receptore, GIP receptor (GIPR) i GLP-1 receptor (GLP-1R). Receptori su spregnuti s G-proteinom, te se vezanjem povećava razina intracelularnog cikličkog adenzin monofosfata (cAMP), koji nizvodnom signalizacijom preko protein kinaze A posreduje različite unutarstanične učinke, poput sekrecije inzulina ovisne o glukozi iz beta stanica gušterače (Seino i sur. 2010).

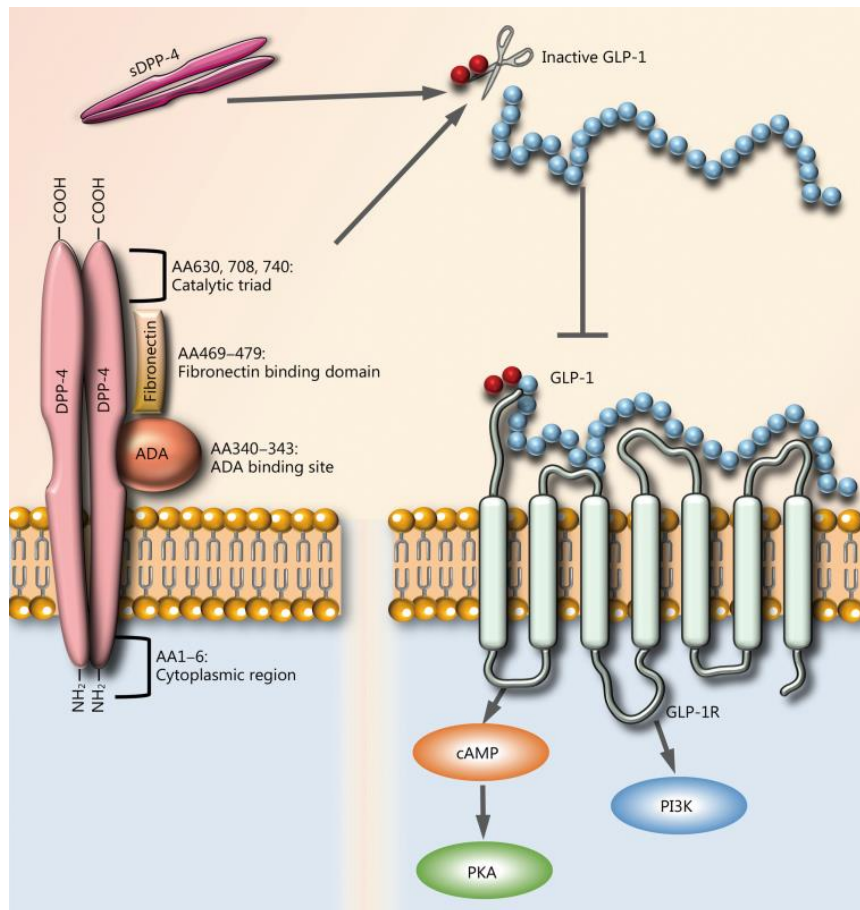
GLP-1 peptidni je hormon od 30 aminokiselina, nastaje proteolitičkim cijepanjem proglukagona, a izlučuju ga L-stanice koje se nalaze uglavnom u distalnom dijelu intestinalnog trakta. Također, GLP-1 se proizvodi u središnjem živčanom sustavu te se tamo i raspodjeljuje. Oslobađa se prilikom unosa hrane, stimulira lučenje inzulina ovisno o prisutnoj glukozi i inhibira izlučivanje glukagona, čime ograničava velika postprandijalna odstupanja glukoze u krvi. GLP-1 receptor široko je rasprostranjen u tijelu, uključujući mozak, srce, bubrege, gastrointestinalni trakt, pluća, adipozno tkivo, glatke mišiće i gušteraču. GIP je peptidni hormon od 42 aminokiselina kojeg izlučuju K-stanice duodenuma. Oslobađa se prilikom unosa hrane i ima ulogu u postprandijalnoj kontroli glukoze, kao i GLP-1.

GLP-1 i GIP jednako doprinose u postprandijalnom lučenju inzulina, no učinak GLP-1 prevladava pri višim koncentracijama glukoze u krvi. Zajedno potiču i do 60 % postprandijalnog otpuštanja inzulina. Oba hormona imaju ulogu u kontroli brzine pražnjenja želuca i regulaciji apetita, s obzirom na to da se njihovi receptori nalaze i u mozgu (npr. hipotalamusu). GIP je prisutan u 10 puta većoj koncentraciji u krvi u usporedbi s GLP-1, dok inhibiciju izlučivanja glukagona uzrokuje samo GLP-1 (Donnelly, 2012; Seino i sur., 2010; Holst, 2007).

### 1.2.1. Metabolizam

Nakon izlučivanja, GLP-1 i GIP imaju vrlo kratko biološko djelovanje zbog enzimske razgradnje enzimom dipeptidil peptidazom-4 (DPP-4) (Slika 1). Iz tog razloga, biološki poluživot ( $t_{1/2}$ ) inkretina je svega 1-2 minute. Čak 75 % odmah se razgradi unutar crijeva, dok se dodatnih 50 % razgradi u jetri. Smatra se da samo 10-15 % oslobođenih inkretina dopijeva u u sistemsku cirkulaciju (Tanday i sur. 2022).

Pri ulasku u sistemsku cirkulaciju, DPP4 i dalje nastavlja razgrađivati dostupne inkretine. Cijepanje DPP4-om eliminira glukoregulacijsko djelovanje GLP-1 i pritom stvara metabolite koji imaju 100 puta manji afinitet za receptore ukazujući na to da su N-terminalni ostaci potrebni za učinkovito vezanje za receptor (Mulvihill i Drucker, 2014).



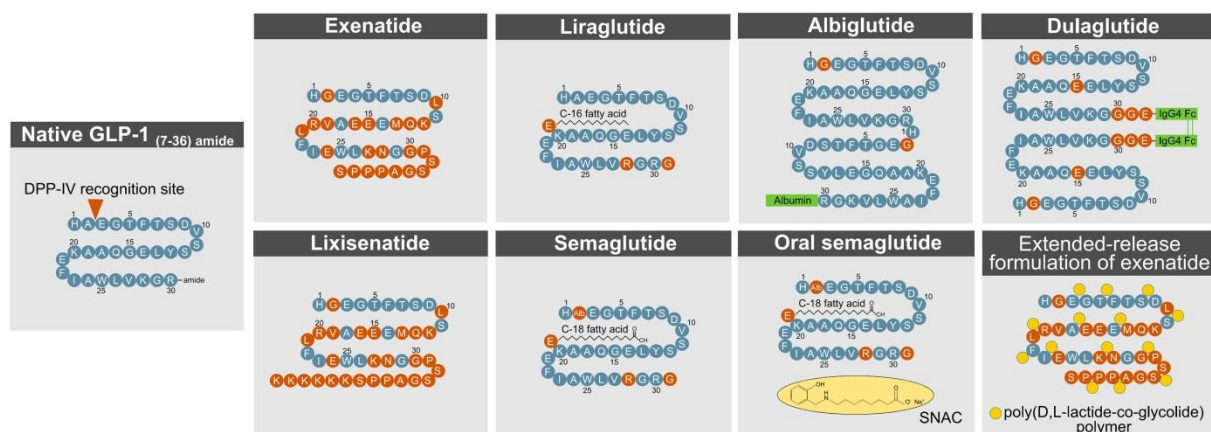
Slika 1. Molekularna osnova inkretinske osi: DPP-4 enzim sastoji se od kratke intracelularne domene (6 aminokiselina), transmembranske domene i velike izvanstanične domene. Izvanstanična domena odgovorna je za enzimsko cijepanje supstrata i vezanje na njegove ligande uključujući fibronektin i ADA. DPP-4 inaktivira GLP-1 uklanjanjem N-terminalnog dipeptida His7Ala8 iz aktivnog oblika GLP-1, što rezultira gubitkom njegovog afiniteta prema GLP-1R. GLP-1R je G-protein spregnuti receptor i njegovo vezivanje s aktivnim GLP-1 aktivira PI3K i PKA put povećanjem intracelularne koncentracije cAMP (preuzeto i prilagođeno prema Razavi i sur., 2022). *Creative Commons Attribution 4.0 International License*.

Legenda: DPP-4 dipeptidil peptidaza-4, sDPP-4 topljivi DPP-4, AA aminokiselina, ADA adenzin deaminaza, GLP-1 glukagonu sličan peptid-1, GLP-1R glukagonu sličan peptid-1 receptor, cAMP ciklički adenzin monofosfat, PKA protein kinaza A, PI3K fosfoinozimid 3-kinaza

### 1.3. Inkretinomimetici

Farmakoterapijski potencijal inkretina vrlo je značajan, no glavni nedostatak im je vrlo kratak biološki poluživot. Međutim, primjećeno je da kada se pacijentima s DM2 kontinuirano daje GLP-1, glukoza u krvi se normalizira (Hui i sur. 2002).

Takva saznanja dodatno su potaknula farmaceutsku industriju u smjeru razvoja lijekova koji bi zadržali korist inkretina kroz dulji period. Inkretinomimetici su lijekovi koji oponašaju učinak glavnih inkretina GLP-1 i GIP, a imaju dulji poluživot zbog razlike u vezanju i strukturi koja je otporna na razgradnju DPP-4 (Slika 2). U Republici Hrvatskoj odobreno je 9 lijekova koji su selektivni agonisti GLP-1R. Tu spadaju eksenatid (Bydureon<sup>®</sup> i Byetta<sup>®</sup>), liksisenatid (Lyxumia<sup>®</sup>), semaglutid (Ozempic<sup>®</sup>, Rybelsus<sup>®</sup> i Wegovy<sup>®</sup>), liraglutid (Saxenda<sup>®</sup> i Victoza<sup>®</sup>), dulaglutid (Trulicity<sup>®</sup>). Ovi lijekovi koriste se u liječenju DM2, a neki su odobreni za liječenje pretilosti. Tirzepatid (Mounjaro<sup>®</sup>) trenutno je jedini dualni GLP-1 i GIP agonist kojeg je EMA odobrila 2022. godine (www.halmed.hr).



Slika 2. Modifikacije peptidne strukture nativnog GLP-1 (preuzeto i prilagođeno prema Tan i sur. 2022). *Creative Commons Attribution License*.

Trenutno je velik fokus usmjeren na istraživanje ostalih terapijskih potencijala GLP-1 agonista, uključujući i učinak na KVB, što nije iznenađujuće s obzirom na to da su receptori za GLP-1 široko rasprostranjeni u tijelu (Yamagishi i Matsui, 2011).

### 1.4. Struktura i farmakokinetika agonista GLP-1 receptora

Važno je napomenuti da trenutni agonisti GLP-1R se ne cijepaju na GLP-1[9-36] metabolit, stoga većinu svog djelovanja ostvaruju putem GLP-1 receptora (Ussher i Drucker, 2014).



**Eksenatid** prvi je klinički odobren agonist GLP-1R. Sintetička je verzija peptida eksendina-4 i otporan je na razgradnju preko DPP-4 zbog glicina na položaju 2 (Slika 2). Starija formulacija se koristi u obliku subkutane injekcije od 5 i 10 µg eksenatida dva puta dnevno, a biološki poluživot mu je 2,4 sata. Novija formulacija s mikrosferama u subkutanoj injekciji od 2 µg eksenatida koristi se jednom tjedno te je takvom biološki poluživot 12 sati. Eksenatid se eliminira glomerularnom filtracijom i proteolitičkom razgradnjom (Sposito i sur., 2018; Ryan i sur. 2013).

**Liksisenatid** strukturno je srodan eksendinu-4, nema prolin na poziciji 38 i sadrži šest lizinskih ostataka na karboksilnom kraju (Slika 2). Time je otporan na DPP-4, ima dulji biološki poluživot. Za razliku od eksenatida, liksisenatid se primjenjuje jednom dnevno kao subkutana injekcija u dozi od 10 ili 20 µg. 55 % liksisenatida veže se na proteine plazme te dio prolazi kroz krvno-moždanu barijeru (KMB) nakon periferne primjene. Liksisenatid eliminira se glomerularnom filtracijom nakon čega se reapsorbira i metabolički razgradi. Na kraju nastaju aminokiseline koje ulaze u metabolizam proteina. Liksisenatid slijedi linearnu farmakokinetiku te mu je poluvrijeme eliminacije 2-3 sata (Sposito i sur., 2018; Petersen i sur. 2013).

**Liraglutid** vrlo je sličan endogenom humanom GLP-1 inkretinu. Aminokiselinska sekvenca dijeli 97 % sličnosti s endogenim GLP-1, zamijenjen je lizin s argininom na poziciji 34, a dodatno je aciliran lizinski ostatak na položaju 26 s heksadekanoil-glutamilnim bočnim lancem zbog čega je otporniji na DPP-4 i ima dulje djelovanje (Slika 2). Unatoč tome, liraglutid se i dalje metabolizira preko DPP-4 i NEP, slično kao i GLP-1, ali je brzina razgradnje znatno sporija nego kod nativnog GLP-1. Također prolazi KMB i veže se nekovalentno na albumin, što dodatno usporava brzinu razgradnje tako što ograničava pristup enzimima do molekule. Biološki poluživot liraglutida iznosi 10-12 sati, a primjenjuje se subkutanom injekcijom jednom dnevno. Za razliku od GLP-1R agonista sličnih eksendinu-4, liraglutid se ne izlučuje preko bubrega pa na eliminaciju ne utječe smanjena glomerularna brzina filtracije (Jacobsen i sur., 2016; Ussher i Drucker, 2014).

**Dulaglutid** dugodjelujući je agonist GLP-1R, sastoji se od dva GLP-1 analogna lanca koji su povezani s lancem imunoglobulina 4, čime ograničava bubrežni klirens. Dulaglutid dijeli 90 % sličnosti s humanim GLP-1. Dozira se subkutano jednom tjedno te mu je biološki poluživot pet dana. Općenitim putevima katabolizma proteina razgrađuje se na aminokiseline (Sposito i sur. 2018).

**Semaglutid** također se primjenjuje jednom tjedno subkutanom injekcijom. Poluvijek eliminacije od tjedan dana postignut je zamjenom aminokiselina na pozicijama 8 i 34 s  $\alpha$ -aminomaslačnom kiselinom i argininom, te je lizin na poziciji 26 aciliran stearinskom dikiselinom (Slika 2). Tako se osiguralo vezanje na albumin s visokim afinitetom, čime je spriječena bubrežna filtracija. Zbog navedenih modifikacija je rezistentan na razgradnju pomoću DPP-4. Metabolizira se preko neutralne endopeptidaze (NEP), proteolitičkom razgradnjom i beta oksidacijom lanca masne kiseline. Osim subkutane injekcije, semaglutid može se primjenjivati i peroralno jednom dnevno u obliku tableta. U takvom obliku, bioraspoloživost je vrlo niska, iznosi 1%. Apsorpcija je varijabilna i većinom se događa u želucu. Lijek je potrebno koristiti natašte i s manjom količinom vode kako bi apsorpcija bila veća (Overgaard i sur. 2021., Sposito i sur. 2018).

**Tirzepatid** je dugodjelujući dualni agonist GLP-1 i GIP receptora koji se primjenjuje jednom tjedno subkutanom injekcijom, s obzirom na biološki poluživot od 5 dana. Baziran je na endogenom GIP hormonu i sastoji se od 39 aminokiselina. Ima 2 aminokiselinska ostatka na položajima 2 i 13 dok je na položaju K20 aciliran s  $\gamma$ Glu-2 $\times$ OEG veznikom i C18 dikarboksilnom kiselinom. Dikarboksilna masna kiselina produljuje biološki poluživot zbog mogućnosti vezanja za albumin. Eliminira se metabolizmom a metabolizira se proteolitičkim cijepanjem, hidrolizom amida i  $\beta$ -oksidacijom masne kiseline (Forzano i sur. 2022).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) već desetljećima uzrokuju najviše smrti diljem svijeta i samim time predstavljaju izazov za učinkovito liječenje i prevenciju mortaliteta zbog moždanog udara i infarkta miokarda. DM2 i pretilost usko su povezani s većim rizikom od KVB, što potiče farmaceutsku industriju da kontinuirano razvija i istražuje lijekove u tom području.

U skladu s tim, inkretinomimetici, analozi endogenih inkretina, primarno su razvijani i koriste se u liječenju DM2, ali su posljednjih godina u fokusu istraživača zbog potencijala da se njihovo terapijsko područje proširi. Predstavljaju obećavajuću skupinu lijekova u liječenju pretilosti, ali i potencijalno u sprječavanju kardiovaskularnih komplikacija povezanih s ovim stanjima. Ključno je razumjeti sve potencijalne koristi i rizike lijekova kako bi se optimizirala terapija i samim time poboljšali ishodi liječenja za pacijenta.

Cilj ovog preglednog diplomskog rada je sistematizirati relevantna klinička istraživanja i meta analize kako bi se procijenio učinak inkretinomimetika na kardiovaskularne ishode u pacijenata s DM2.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog preglednog diplomskog rada detaljno je proučena znanstvena literatura, pretraživanjem bibliografske baze *PubMed* i mrežnih stranica regulatornih agencija za lijekove: Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*), Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*) i Hrvatske agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Korišteni pojmovi za pretragu bili su: *GLP-1, GIP, DM2, DPP4, GLP-1 agonists and obesity / MACE / CV mortality / CV outcomes / type 2 diabetes / stroke, incretin mimetics mechanism / pharmacokinetics / adverse effects / treatment guidelines, semglutide, liraglutide, dulaglutide, lixanatide, exenatide, tirzepatide, albiglutide* i sl.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Indikacije agonista GLP-1 receptora

DM2 i pretilost dvije su glavne indikacije za GLP-1R agoniste. Smjernice za primjenu ovih lijekova kontinuirano se ažuriraju, a trenutne indikacije za propisivanje određenih GLP-1RA, poput semaglutida, liraglutida i dulaglutida, šire su nego prije. Trenutno, Ozempic® (semaglutid), Trulicity® (dulaglutid), Rybelsus® (oralni semaglutid), Mounjaro® (tirzepatid) i Victoza® (liraglutid) indicirani su za liječenje pacijenata s nedovoljno dobro kontroliranim DM2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi. Uglavnom se koriste u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje DM2, ali mogu se primjenjivati kao monoterapija u slučaju da se terapija s metforminom smatra neprikladnom zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija. Lyxumia® (liksisenatid), Bydureon® i Byetta® (eksenatid) indicirani su za liječenje DM2 u kombinaciji s drugim antidijabetskim lijekovima kada je nedostatna kontrola glikemije uz trenutnu terapiju, dijetu i tjelovježbu. Victoza® (liraglutid), Trulicity® (dulaglutid), i Bydureon® (eksenatid) indicirani su za bolesnike u dobi od 10 ili više godina, dok su Ozempic® (semaglutid), Rybelsus® (oralni semaglutid), Mounjaro® (tirzepatid), Lyxumia® (liksisenatid) i Byetta® (eksenatid) samo za odrasle pacijente ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Saxenda® (liraglutid) i Wegovy® (semaglutid) indicirani su kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine, što uključuje smanjenje i održavanje tjelesne težine kod pretilih pacijenata s početnim indeksom tjelesne mase (ITM)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom čiji je ITM od  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom poput DM2-a, predijabetesa, hipertenzije, dislipidemije ili opstruktivne apneje u snu. Wegovy® (semaglutid) je indiciran samo kod odraslih pacijenata, a Saxenda® (liraglutid) kod pacijenata u dobi od 12 ili više godina ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### 4.2. Nuspojave i kontraindikacije

Najčešće prijavljene nuspojave agonista GLP-1R su gastrointestinalne tegobe. Vrlo česte nuspojave ( $\geq 1/10$ ) uključuju mučninu i proljev, dok su relativno česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) povraćanje, konstipacija, dispepsija i bolovi u trbuhu. Gastrointestinalne nuspojave obično postaju blaže s vremenom, a na njihovu težinu utječu prehrambene navike, veličina obroka, kao i doza lijeka. Agonisti GLP-1R imaju različite rizike od nastanka određenih nuspojava. Još neke česte i vrlo česte nuspojave uključuju glavobolju, umor i kožne reakcije na mjestu uboda kod subkutanih injekcija. Također, neka istraživanja na životinjama ukazuju na

potencijalno štetan učinak na gušteraču, no nedavna klinička istraživanja i meta analize nisu pokazala povećani rizik od razvoja pankreatitisa niti su pronašla uzročno-posljedičnu vezu između agonista GLP-1R i pankreatitisa (Wharton i sur., 2022; Filippatos i sur., 2014).

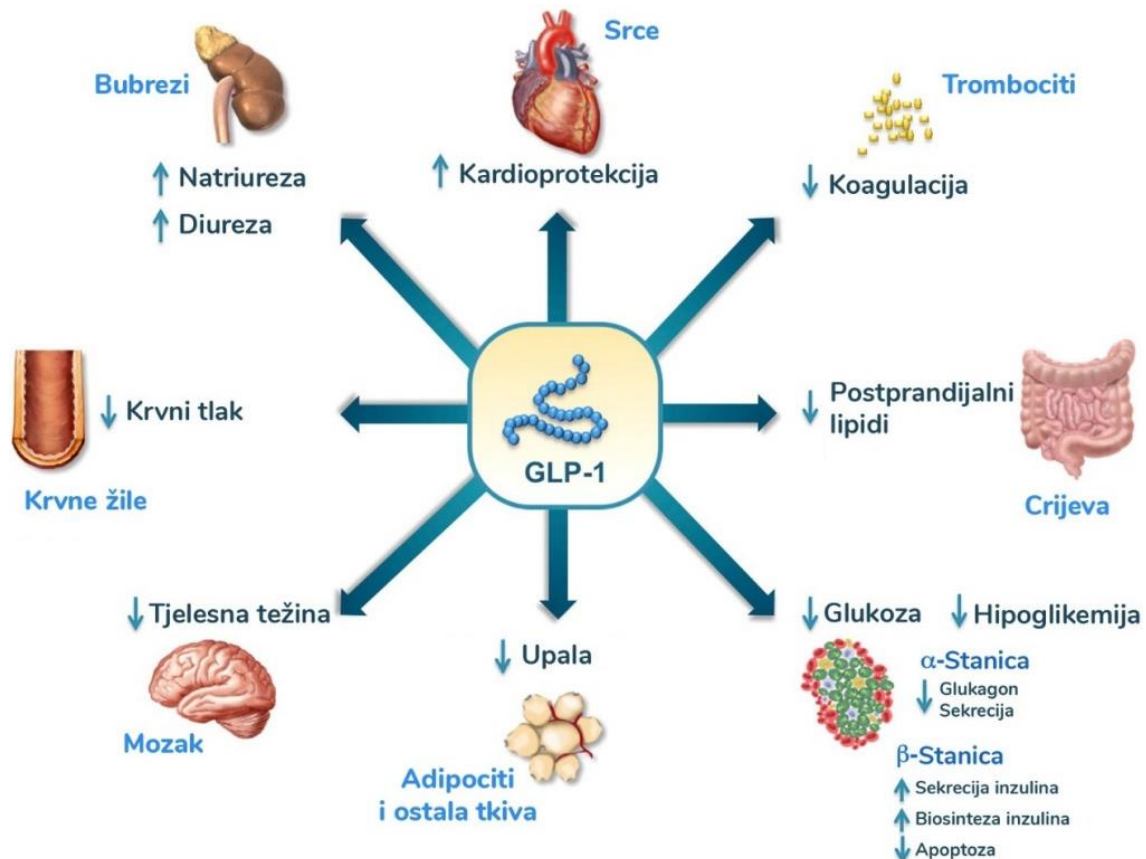
Teška hipoglikemija nije zapažena u monoterapiji. Naime, pri korištenju agonista GLP-1R s derivatima sulfonilureje ili inzulinom zabilježen je povećan rizik od nastanka teške hipoglikemije. U tim slučajevima potreban je poseban oprez kod doziranja lijekova koji utječu na glikemiju.

S obzirom na to da agonisti GLP-1R odgađaju pražnjenje želuca, mogu utjecati na farmakokinetiku određenih lijekova, ali takve interakcije uglavnom nisu klinički relevantne. Agonisti GLP-1 receptora su kontraindicirani u slučaju preosjetljivosti na neku djelatnu ili pomoćnu tvar ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### **4.3. Mehanizam djelovanja na KVS**

GLP-1R klasa je B1 receptora povezanih s G proteinom i sastoji se od 463 aminokiselina. GIP receptor također pripada klasi B receptora povezanih s G proteinom. Aktivacijom GIP i GLP-1 receptora u stanicama gušterače povećava se količina intracelularnog cAMP i iona kalcija, što dovodi do lučenja inzulina. Osim gušterače, receptor je eksprimiran i u drugim tkivima uključujući stanice glatkih mišića koronarnih krvnih žila (engl. *vascular smooth muscle cells*, VSMC) i atrijske kardiomiocyte. Mnoge studije ukazuju na izravan učinak na miokard djelovanjem na GLP-1R, no ventrikularni miociti ne eksprimiraju taj receptor. Ipak, postoji veza između signalizacije receptora i ventrikularne kardioprotekcije, što otvara bitna pitanja o mehanizmima djelovanja. Takvi indirektni učinci mogu se objasniti izravnim djelovanjem na ostale receptore i na GLP-1R u drugim tkivima (Slika 3). Na primjer, djelovanjem na stanice gušterače uzrokuje oslobađanje inzulina i smanjenje glukagona, djelovanjem na crijeva povezano je sa smanjenom količinom cirkulirajućih lipida, dok je učinak na imunosne stanice odgovoran za smanjenje upale. Navedeni izravni učinci mogu objasniti povećan unos glukoze u srce, pojačanu funkciju lijeve klijetke i poboljšanje metabolizma miokarda. Također, djelovanjem na bubrege smanjuje se volumen krvi, što doprinosi poboljšanju funkciji lijeve klijetke. Izravnim učinkom na simpatički živčani sustav uzrokuje povećanje brzine otkucaja srca, a aktivacijom receptora u hipotalamusu smanjenje apetita, zbog čega određeni agonisti GLP-1R smanjuju tjelesnu težinu. Osim toga, kod pacijenata s hipertenzijom primijećeno je smanjenje sistoličkog krvnog tlaka prije gubitka težine (Drucker, 2016).

Kod gladavaca, GLP-1R signalizacija izravno smanjuje hipertenziju djelovanjem na atrijske kardiomiocite tako što utječe na izlučivanje atrijskog natriuretskog peptida. Ostali potencijalni mehanizmi smanjenja krvnog tlaka uključuju sprječavanje fosforilacije djelovanjem angiotenzina II u bubrežima. Bitno je napomenuti da GLP-1R agonisti nisu pokazali utjecaj na krvni tlak kod pacijenata bez hipertenzije, stoga se smatra da ne uzrokuju hipotenziju. Ipak, smatra se da mnogi mehanizmi djelovanja inkretinomimetika na KVS nisu u potpunosti razjašnjeni (Ussher i Drucker, 2014; Yang i sur. 2011).



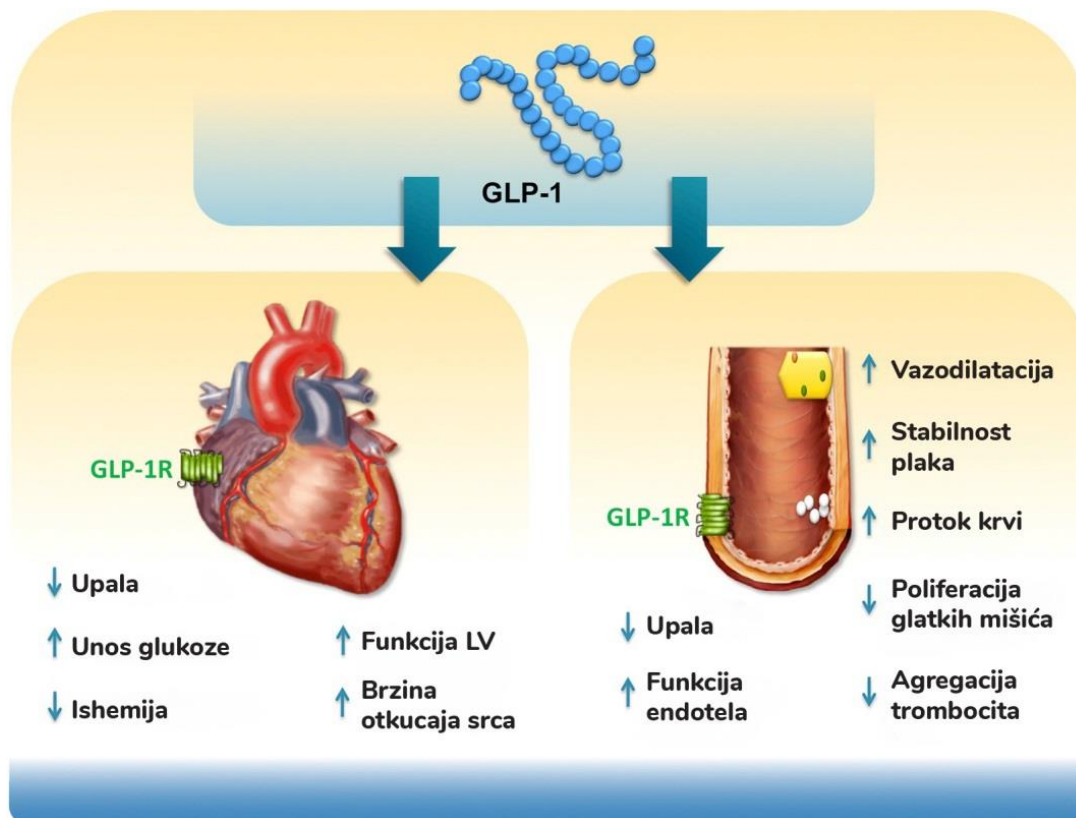
Slika 3. Djelovanje GLP-1 u različitim tkivima (preuzeto i prilagođeno prema Drucker, 2016).

Studije in vitro su pokazale da aktivacija GLP-1R u kardiomiocitima, za razliku od aktivacije receptora u gušterači, nije inducirala povećanje koncentracije intracelularnog iona kalcija, iako se povećala količina cAMP. Djelovanjem na GLP-1R u srcu smanjuje se apoptoza zbog smanjenog cijepanja kaspazom-3. Također, u kardiomiocitima direktno se aktiviraju fosfoinozidna 3-kinaza (PI3K), protein kinaza B (PKB) i kinaza regulirana izvanstaničnim signalom (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK), što smanjuje opseg apoptoze koja je izazvana s palmitinskom kiselinom, ceramidom ili staurosporinom (Ussher i Drucker, 2012; Ravassa i sur. 2011).

U izoliranim endotelnim stanicama inkubacija s liraglutidom, GLP-1 i eksendinom-4 povećala je fosforilaciju endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS) i time proizvodnju dušikovog monoksida (NO) preko metaboličkog puta 5-AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK). GLP-1 smanjio je reaktivne kisikove spojeve i ekspresiju mRNA adhezijskog proteina vaskularnih stanica (VCAM-1). Također, tretiranjem mišjih VSMC-a s agonistom GLP-1R, eksendinom-4, smanjilo je proliferaciju stanica induciranu s faktorom rasta. Osim toga, u ljudskim aortnim stanicama glatkih mišića, liraglutid smanjuje nastanak reaktivnih kisikovih spojeva induciranih s oksidiranim lipoproteinima niske gustoće (LDL). S obzirom na navedene učinke, smatra se da agonisti GLP-1R izravno djeluju na VSMC (Ussher i Drucker, 2014; Ishibashi i sur., 2010; Hattori i sur. 2010).

Kod miševa, agonisti GLP-1R smanjuju rizik od razvoja ateroskleroze smanjenjem adhezije monocita i nakupljanja makrofaga u krvnim žilama. Primjenom liraglutida, smanjena je srčana upala, nakupljanje lipida u srcu i adhezija monocita na endotel kod miševa hranjenih masnom hranom. Kod istih miševa, inhibicija AMPK puta oslabila je kardioprotektivno djelovanje liraglutida, što naglašava značaj ovog metaboličkog puta. Infuzijom GLP-1 smanjuje se upala tako što smanjuje razinu interleukina 6 (IL-6), međustanične adhezijske molekule 1 (ICAM-1), prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) i nitrotirozina. Također eksendin-4 izravno smanjuje upalu stimuliranu s lipopolisaharidom tako što smanjuje lučenje faktora nekroze tumora ( $TNF\alpha$ ), interleukina  $1\beta$  i 10. Nadalje, eksendin-4 smanjuje adherenciju trombocita stimuliranu ADP-om. Kardiovaskularni učinci GLP-1 prikazani su na slici 4 (Drucker, 2016; Noyan-Ashraf i sur. 2013).

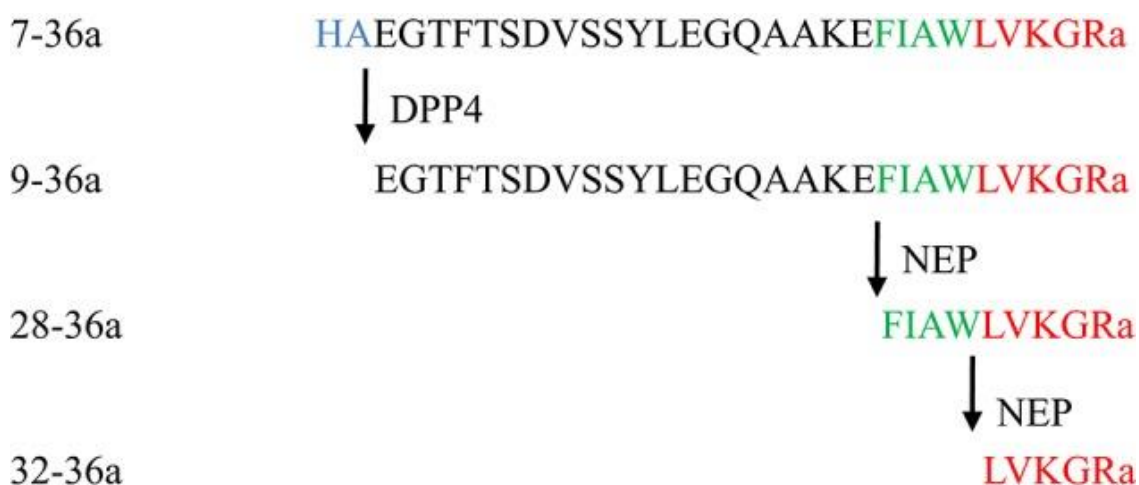




Slika 4. Djelovanje GLP-1 na KVS (preuzeto i prilagođeno prema Drucker, 2016).

#### 4.4. Metaboliti GLP-1

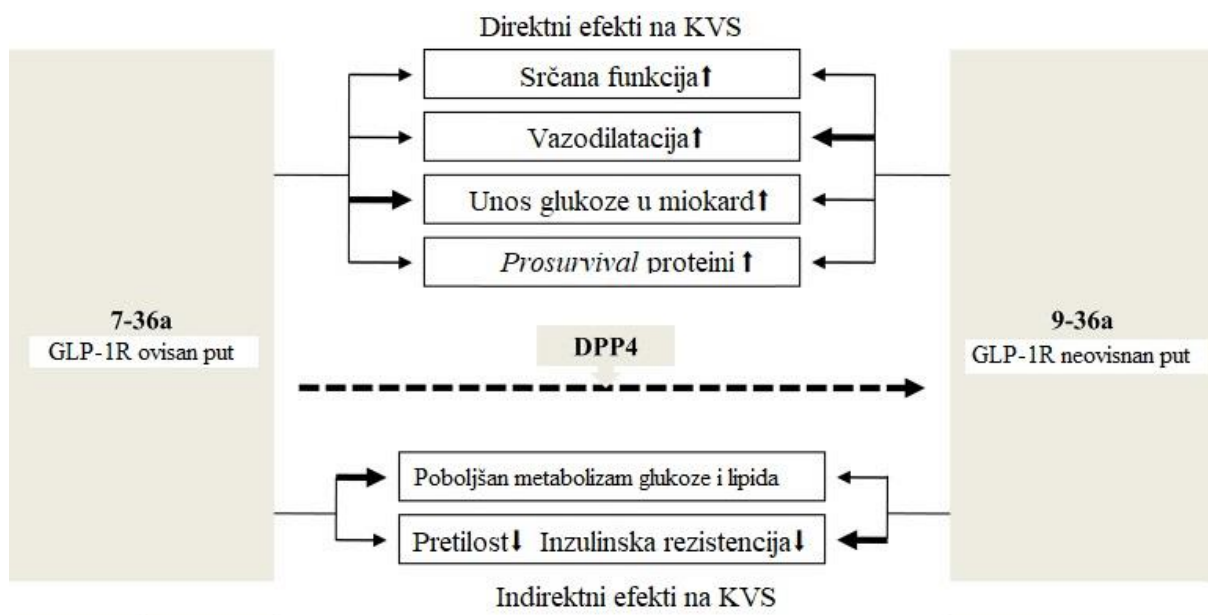
GLP-1 ima više oblika, ali samo su neki biološki aktivni, poput glavnog oblika GLP-1[7-36] amid. Biološki poluživot takvog oblika je kraći od dvije minute zbog DPP-4 koja cijepa vezu između položaja 8 i 9, pri čemu nastaje skraćeni metabolit GLP-1[9-36] amid. Takav metabolit ne stupa u interakciju s GLP-1R i smatra se glavnim cirkulirajućim oblikom. Metaboliti se dalje mogu cijepati s NEP-om do ostalih metabolita (Slika 5).



Slika 5. Razgradnja biološki aktivnog GLP-1[7-36] u metabolite (preuzeto iz Li i sur. 2017).

Iako metaboliti GLP-1 imaju manji ili nemaju afinitet za GLP-1R, sve je više dokaza da neki imaju biološku aktivnost koja može pridonijeti pleiotropnom učinku inkretina. Zabilježeno je da GLP-1[7-36] amid i njegovi metaboliti smanjuju oksidativni stres, djeluju kardioprotektivno, zaštitno na beta stanice gušterače i imaju glukoregulacijsko djelovanje (Sposito i sur., 2018; Pabreja i sur. 2014).

Smatra se da takav učinak nije ovisan samo o GLP-1 receptoru, s obzirom na to da su pozitivni kardiovaskularni učinci bili prisutni kod miševa kojima nedostaje GLP-1R. Stoga se ti učinci pripisuju GLP-1R neovisnom putu, pri čemu je GLP-1[9-36] glavni amid (Slika 6) (Li i sur. 2017).



Slika 6. Djelovanje GLP-1[7-36] amida u odnosu na njegov metabolit GLP-1[9-36] amid. Podebljane linije prikazuju jači učinak (preuzeto i prilagođeno prema Li i sur. 2017).

#### 4.5. Klinička ispitivanja

Kako bi se procijenila korist u kontekstu smanjenja KV rizika, tijekom godina provedene su brojne dvostruko slijepo, placebo kontrolirane i randomizirane kliničke studije s inkretinomimeticima koje su uključile velik broj ispitanika s KVB, s jasno definiranim primarnim i sekundarnim terapijskim ishodima. Istaknuto je 11 najznačajnijih ispitivanja procjene KV rizika, od kojih su dva još u tijeku. Sve studije imaju određene nedostatke koje treba uzeti u obzir prilikom procjene rezultata. Lijekovi ove skupine vrlo često su kronična terapija, a mnoga istraživanja imaju ograničeno vrijeme praćenja, što može utjecati na

procjenu dugoročnih učinaka. Također, dodatna istraživanja koja bi uključila više različitih skupina ispitanika pružila bi širi uvid u potencijalne prednosti i nedostatke kronične primjene lijekova. Osim navedenog, ekonomski aspekt terapije treba također uzeti u obzir, kako bi se napravila kvalitetna procjena svih faktora koji će utjecati na prilagodbu kliničkih smjernica i moguće širenje inikacijskog područja inkretinomimetika.

#### **4.5.1. Semaglutid**

Istraživanje **SUSTAIN-6** (engl. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*) uključuje 3297 osoba s DM2 i visokim kardiovaskularnim rizikom. Osobe su tijekom 104 tjedana primale subkutanu injekciju semaglutida (0,5 mg ili 1 mg) ili placebo. 3-komponentni veliki štetni kardiovaskularni događaj (engl., *major adverse cardiovascular events*, MACE-3) definira se kao pojava kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara. U placebo grupi, MACE-3 je zabilježen kod 146 od 1649 pacijenata (8,9 %), dok je u grupi pacijenata koji su koristili semaglutid MACE zabilježen kod 108 od 1648 osoba (6,6 %). Grupa pacijenata koji su koristili semaglutid su imali 26 % smanjen relativni rizik od nefatalnog infarkta miokarda i 39 % manji relativni rizik od nefatalnog moždanog udara u usporedbi s grupom koja je primala placebo. Rizik od kardiovaskularne smrti nije se značajno razlikovao po skupinama, bilo je prijavljeno 44 smrtnih slučajeva (2,7 %) kod pacijenata liječenih semaglutidom i 46 (2,8 %) u placebo grupi. Srednji sistolički krvni tlak kod pacijenata koji su koristili semaglutid, u usporedbi s placebo skupinom, niži je za 1,3 mmHg u skupini koja je primala dozu od 0,5 mg i za 2,6 mmHg kod pacijenata koji su primali dozu od 1 mg. Brzina otkucaja srca kod pacijenata koji su primili semaglutid bila je viša u usporedbi s placebom: za 2,0 otkucaja u grupi koja je koristila dozu od 0,5 mg, te za 2,5 otkucaja u grupi koja je koristila dozu od 1 mg. Također, pacijenti liječeni semaglutidom imali su manji rizik od nastanka ili pogoršanja nefropatije. Dijabetička retinopatija značajna je mikrovaskularna komplikacija koja se pojavila kod 50 pacijenata (3,0 %) liječenih semaglutidom, dok se u placebo grupi pojavila kod 29 pacijenata (1,8 %). Razlog tome može biti nagli pad glukoze u krvi, koji je povezan s pogoršanjem retinopatije kod pacijenata s dijabetesom tipa 1. Međutim, potreban je oprez jer se izravan učinak semaglutida ne može isključiti (Marso i sur. 2016a).

**PIONEER-6** (engl. *Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6*) istraživanje uključuje 3183 sudionika s DM2, od kojih 2695 osoba ima KV bolest ili kroničnu bolest bubrega. Sudionici su jednom dnevno primali oralni oblik semaglutida od 14 mg ili placebo. Srednje vrijeme trajanja istraživanja bilo je 15,9 mjeseci. MACE se dogodio kod 61 od 1591

sudionika (3,8 %) koji su primali oralni semaglutid, dok se u placebo skupini dogodio kod 76 od 1592 sudionika (4,8 %). Smrt od kardiovaskularnog uzroka zabilježena je kod 15 od 1591 osoba (0,9 %) koji su primali oralni semaglutid i kod 30 od 1592 sudionika (1,9 %) iz placebo skupine. Učestalost nefatalnog infarkta miokarda u skupini koja je primala oralni semaglutid bila je 2,3 % dok je u placebo skupini bila 1,9 %. Nefatalni moždani udar dogodio se kod 0,8 % osoba koje su primale oralni semaglutid dok se u placebo skupini dogodio kod 1,0 % sudionika. Smrtnost od bilo kojeg uzroka bila je manja kod sudionika koji su primali semaglutid, 1,4 % u usporedbi s placebo grupom u kojoj je postotak bio 2,8 % (Husain i sur. 2019).

**SELECT** (engl. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes*) istraživanje uključuje 17604 pretilih pacijenata bez DM2. 8803 pacijenata primalo je subkutanu injekciju semaglutida u dozi od 2,4 mg dok je 8801 pacijenata primala placebo. Pacijenti su u prosjeku praćeni tijekom 39,8 mjeseci. MACE-3 se dogodio kod 569 (6,5 %) od 8803 pacijenata u skupini koja je primala injekciju semaglutida, dok se u placebo skupini dogodio kod 701 (8 %) od 8801 pacijenata. Smrtnost zbog KV uzorka bila je manja u skupini pacijenata koji su primali injekciju semaglutida (2,5 %) u odnosu na pacijente u kontrolnoj skupini (3,0 %). Također, sistolički krvni tlak je bio manji za 3,3 mmHg u odnosu na placebo (Lincoff i sur. 2023).

**SOUL** (engl. *Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease*) istraživanje je još u tijeku te će ispitati učinak oralnog semaglutida kod osoba s DM2, utvrđenom aterosklerozom i/ili kroničnom bolesti bubrega (Nicholls i sur. 2024).

#### **4.5.2. Eksenatid**

Istraživanje **EXSCEL** (engl. *Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*) uključuje 14 752 osoba s DM2 od kojih je 10 782 imalo dijagnosticiranu i KV bolest i provodilo se 3,2 godine. Osobe su jednom tjedno primale subkutane injekcije placeba ili eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg. MACE-3 se dogodio kod 839 (11,3 %) od 7396 pacijenata koji su primali eksenatid, dok se u placebo grupi dogodio kod 905 (12,2 %) od 7396 pacijenata. Rizik od smrti bilo kojeg uzroka bila je 6,9 % kod pacijenata koji su primali eksenatid, dok je kod pacijenata u placebo skupini bila 7,9 %. Učestalost smrtnosti od srčanog infarkta, moždanog udara i ozbiljnih nuspojava nisu se značajno razlikovale između dvije skupine. Srednji sistolički krvni tlak bio je 1,57 mmHg niži

kod pacijenata koji su primali eksenatid u usporedbi s placebom. Također, LDL kolesterol bio je niži za 1,5 mg/dl, a trigliceridi za 1,8 mg/dl u usporedbi s placebom. Naime, brzina otkucaja srca kod pacijenata koji su primali eksenatid bila je veća za 2,51 otkucaja u usporedbi s grupom koja je primala placebo (Holman i sur. 2017).

### **4.5.3. Liraglutid**

**LEADER** (engl. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*) istraživanje uključuje 9340 pacijenata s DM2 i KV rizikom koji su primjenjivali subkutanu injekciju liraglutida u dozi od 1,8 mg dnevno ili odgovarajući placebo kroz 3,8 godina. MACE-3 se dogodio kod 608 od 4668 pacijenata (13 %) koji su primali liraglutid, dok se u placebo grupi dogodio kod 905 od 7396 pacijenata (14,9 %). Smrtnost od kardiovaskularnog uzroka u grupi pacijenata koji su primali liraglutid je 4,7 % (219 pacijenata) u usporedbi placebo grupom u kojoj je 6 % (278 pacijenata). Smrtnost od bilo kojeg uzorka bila je manja u skupini pacijenata koji su primali liraglutid, 8,2 % (381 pacijenata) u usporedbi s placebo skupinom u kojoj je 9,6 % (447 pacijenata). Također, učestalost nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara bila je manja u skupini pacijenata koji su koristili liraglutid, 6 %, u usporedbi sa 6,8 % za nefatalni infarkt miokarda i 3,4 % u usporedbi s 3,8 % za nefatalni moždani udar. Prosječni sistolički krvni tlak bio je 1,2 mmHg niži, a dijastolički krvni tlak 0,9 mmHg viši kod pacijenata koji su primali liraglutid u usporedbi s placebom. Nadalje, brzina otkucaja srca bila je veća kod pacijenata koji su primali liraglutid za 3,0 otkucaja u minuti u usporedbi s placebo skupinom (Marso i sur. 2016b).

### **4.5.4. Lixisenatid**

**ELIXA** (engl. *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*) istraživanje uključuje 6068 pacijenata s medijalnim trajanjem od 25 mjeseci. Jedna grupa od 3034 pacijenata je 2 tjedna svaki dan primala subkutanu injekciju liksisenatida u dozi od 10 mg, nakon čega su nastavili s dozom od 20 mg. Druga grupa od 3034 pacijenata primala je određeni placebo. MACE-4 (smrt od KV uzroka, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i hospitalizacija zbog nestabilne angine) dogodio se kod 406 pacijenata (13,4 %) u grupi koja je primala liksisenatid, dok se u grupi koja je primala placebo dogodio kod 399 pacijenata (13,2 %). Također, nije bilo značajne razlike u stopi smrtnosti i hospitalizacije između dvije skupine (Pfeffer i sur. 2015).

#### 4.5.5. Dulaglutid

**REWIND** (engl. *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*) istraživanje uključuje 9901 sudionika tijekom 5,4 godina, među kojima 4949 prima subkutanu injekciju dulaglutida jedanput tjedno u dozi od 1,5 mg, dok druga grupa od 4952 sudionika prima placebo. Sudionici imaju 50 ili više godina te rizični faktor za KVS. MACE-3 se dogodio kod 594 sudionika (12,0 %) u skupini pacijenata koji su primali dulaglutid, dok se u placebo skupini dogodio kod 663 sudionika (13,4 %). Dulaglutid smanjuje relativni rizik od moždanog udara za 24 %, no smatra se da ne utječe na težinu moždanog udara. Smrtnost od bilo kojeg uzroka bila je manja u skupini pacijenata koji su primali dulaglutid, iznosi 10,8 % u usporedbi s 12 % kod pacijenata koji su primali placebo. Skupina pacijenata koji su primali dulaglutid imali su niži sistolički krvni tlak za 1,7 mmHg i niži ukupni kolesterol za 0,07 mmol/L, ali je imala veći broj otkucaja srca po minuti za 1,87 u usporedbi s placebo grupom (Gerstein i sur. 2019).

#### 4.5.6. Albiglutid

**HARMONY** (engl. *Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*) istraživanje uključuje 9463 pacijenata s DM2 i KV rizikom. 4731 pacijenata je primalo subkutane injekcije albiglutida (30-50 mg ovisno o podnošljivosti i glikemijskom odgovoru), dok je 4732 pacijenata primalo placebo. Srednje vrijeme sudjelovanja pacijenata u istraživanju bila je 1,5 godina. MACE-3 se dogodio kod 338 (7 %) od 4731 pacijenata koji su primali albiglutid dok se u skupini pacijenata koji su primali placebo dogodio kod 428 (9 %) od 4732 pacijenata. Dakle, smanjen je rizik za 22 % u usporedbi s placebom, odnosno potrebno je liječiti 50 pacijenata albiglutidom kako bi se spriječio jedan događaj u 1,6 godina. Brzina otkucaja srca se povećala za 1,3 kod skupine pacijenata koji su primali albiglutid u odnosu na placebo skupinu. Osim toga, nije bilo drugih značajnih razlika između skupina (Hernandez i sur. 2018).

#### 4.5.7. Tirzepatid

Mnoga istraživanja za dualni agonist GLP-1R i GIP receptora, tirzepatid, još su u tijeku. Među njima je i istraživanje **SURPASS-CVOT** (engl. *Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease*) koje ispituje učinak tirzepatida na KVS. Nedavno istraživanje **SURPASS-4** (engl. *Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk*) uključivalo je 1995 pacijenata od kojih je 995 pacijenata

primalo tjednu subkutanu injekciju tirzepatida u dozi od 5, 10 ili 15 mg, dok je druga skupina od 1000 pacijenata primala dnevnu injekciju glargina. Tirzepatid je imao 26% manji relativni rizik od MACE-4 u usporedbi s glarginom (Nicholls i sur., 2024; Del i sur. 2021).

## 5. RASPRAVA

Tijekom desetljeća istraživanja inkretinskog sustava, pokazalo se da endogeni inkretini GLP-1 i GIP imaju važnu ulogu u regulaciji brojnih fizioloških funkcija, od regulacije o glukoziovisnog lučenja inzulina iz stanica gušterače, djelovanja na centar za sitost u hipotalamusu, na funkciju imunskog sustava, pa do protuupalnog i kardioprotektivnog djelovanja. Fiziološki učinci posredovani su receptorima koji su eksprimirani na membranama stanica brojnih tkiva te posreduju različite unutarstanične signalizacijske kaskadne reakcije. Kako bi se što bolje iskoristili neosporni korisni učinci inkretinskog sustava, farmaceutska industrija je razvila lijekove peptidne strukture, analoge endogenih hormona s određenim ciljanim modifikacijama u aminokiselinskom slijedu kako bi izbjegli brzu razgradnju s DPP-4, te s vezanim masnim kiselinama, odnosno humanim rekombinantnim albuminom, kako bi se produljilo poluvrijeme života i omogućila primjena lijeka jednom tjedno. Iako primarno razvijani za liječenje DM2, posljednjih godina ovi su lijekovi našli svoje mjesto u terapiji pretilosti, a sve veću pozornost privlači i moguće kardioprotektivno djelovanje, posebice u kontekstu smanjenja rizika od kardiovaskularnih komplikacija povezanih s dijabetesom.

Meta analize agonista GLP-1R dodatno podupiru njihov pozitivan učinak na KVS. Meta analiza Bethela i sur. (2018) uključuje istraživanja ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6 i EXSCEL. Istraživani agonisti GLP-1R pokazali su 10 % manji relativni rizik od MACE-3, 13 % manji relativni rizik od KV smrti i 12 % manji relativni rizik od smrti bilo kojeg uzroka. Meta analiza Giugliana i sur. (2019) uključuje 56 004 pacijenata iz 7 istraživanja (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND i PIONEER-6). U toj meta analizi, rizik od MACE-3 smanjen je za 13 %, od kardiovaskularne smrti za 12 %, od nefatalnog moždanog udara za 16 %, dok je smrtnost od bilo kojeg uzroka smanjena za 11 % u odnosu na placebo. Druge meta analize koje uključuju prethodno navedene agoniste GLP-1R pokazala su slične rezultate (Sattar i sur., 2021; Mannucci i sur. 2019).

### 5.1. Usporedba GLP-1 agonista

Razlike između agonista GLP-1R su značajne, a premda djeluju na isti receptor, jedan od razloga može biti različita struktura i dužina djelovanja (Slika 2). Od na tržištu dostupnih GLP-1R agonista, kratkodjelujući eksenatid i liksisenatid pokazuju najmanji pozitivni učinak na KVS. Strukturno se temelje na eksendinu-4, sintetičkoj verziji peptida koji se nalazi u slini guštera otrovnog bradavičara, dok se ostali, poput semaglutida, albiglutida, liraglutida i dulaglutida temelje na humanom GLP-1 hormonu. Eksenatid i liksisenatid imaju sličnost od



53 % odnosno 50 % s humanim GLP-1, dok su ostali navedeni agonisti homologni s GLP-1 u 90 % ili više sekvence (Sposito i sur. 2018).

Istraživanja koja uključuju semaglutid pokazala su da supkutana primjena ima značajne KV prednosti u odnosu na oralnu formulaciju. Dio razloga za ovu razliku može biti vrlo varijabilna apsorpcija oralnog oblika semaglutida, koja između ostalog ovisi o unosu hrane i vode. Osim toga, dnevna doza od 14 mg oralnog oblika semaglutida usporediva je s 0,5 mg subkutano primijenjenog semaglutida. U istraživanju s oralnim oblikom koristila se doza od 14 mg, dok su se u istraživanjima sa subkutanom injekcijama koristile doze od 0,5, 1,0 ili 2,4 mg, što također predstavlja razliku i u doziranju (Lincoff i sur., 2023; Husain i sur., 2019; Marso i sur. 2016a).

Manjak statističkog značaja kod nekih istraživanja može biti rezultat nedovoljno dugog vremenskog perioda istraživanja. Osim toga, na razlike u rezultatima između studija mogu utjecati mnogi faktori, poput razlika u karakteristikama ispitanika, medicinskoj anamnezi i terapiji koju primjenjuju, kao što je navedeno u Tablici 1.

Tablica 1. Razlike u karakteristikama ispitanika u velikim randomiziranim kliničkim istraživanjima agonista GLP-1 receptora

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND
Lijek	Liksisenatid	Liraglutid	Semaglutid	Eksenatid	Albiglutid	Dulaglutid
Doza, mg	10-20	1,8	0,5-1	2	30-50	1,5
Trajanje studije, godina	2,1	3,8	2	3,2	1,5	5,4
Broj sudionika, n	6068	9340	3297	14752	9463	9901
Starost sudionika, godina	60,3	64,3	64,6	62,7	64,1	66,2
Muški spol, %	69,3	64,3	60,7	62,0	69,4	53,7
BMI	30,2	32,5	32,8	31,8	32,3	32,3
Težina, kg	84,9	91,8	92,1	/	92,1	88,7
Sistolički krvni tlak, mmHg	129,5	135,9	135,6	135,0	134,7	137,2
Trajanje DM2, godina	9,3	12,7	13,9	12	13,8	10,5
HbA1c, %	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,3

LDL, mg/dl	78,0	89,5	82,3	88,0	81,7	99,0
CKD, %	23,2	21,7	28,5	18,6	22,6	22,8
<b>Povijest bolesti</b>						
Hipertenzija, %	75,5	90,0	92,8	/	86,4	93,1
Koronarna arterijska bolest, %	100	56,8	60,5	53,0	70,5	28,5
Infarkt miokarda, %	22,1	30,7	32,5	/	47,1	16,2
Moždani udar, %	5,2	16,1	14,9	/	17,7	6,9
<b>Medikacijska povijest</b>						
Beta-blokatori, %	92,3	55,5	57,4	55,6	66,6	45,5
Blokatori kalcijevih kanala, %	21,9	32,3	32,0	31,9	30,1	34,2
Diuretici, %	33,2	41,8	38,2	/	41,3	46,4
ACE inhibitori, %	60,3	51,0	49,8	/	48,8	49,6
Blokatori AT1 receptora, %	26,4	31,8	33,7	/	32,8	34,0
Statini, %	92,6	72,1	72,8	73,5	84,0	66,0
Acetilsalicilna kiselina, %	94,4	62,9	63,9	63,5	77,1	50,5
Metformin, %	63,2	76,4	73,2	76,5	73,6	81,0
DPP-4 inhibitori, %	0,0	<0,1	0,2	14,9	15,0	0,9
Inzulin, %	37,8	44,6	58,0	46,2	59,3	24,2

Osim liksisenatida i eksenatida, oralni oblik semaglutida u istraživanju PIONEER-6 jedini nije pokazao superiornost u odnosu na placebo za MACE-3, ali također nije bio inferioran u odnosu na placebo (Nicholls i sur. 2024).

Svi agonisti GLP-1R povezani su s gastrointestinalnim nuspojavama. Međutim, najveći rizik od mučnine, povraćanja, konstipacije i proljeva ima semaglutid, dok liraglutid nosi najveći rizik od boli u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (Liu i sur. 2022).

Osim toga, jedini agonist GLP-1 i GIP receptora, tirzepatid, razlikuje se od selektivnih agonista GLP-1 receptora po svom sinergističkom učinku preko kojeg pokazuje značajna djelovanja na više organskih sustava. Njegov afinitet za GIP receptor jednak je afinitetu endogenom inkretinu, dok je afinitet za GLP-1R pet puta slabiji od endogenog GLP-1. Upravo to dualno djelovanje može biti potencijalna prednost pred selektivnim agonistima GLP-1R. Trenutna istraživanja koja su u tijeku trebala bi utvrditi ima li učinak na ova dva receptora značajnije djelovanje na KVS (Forzano i sur. 2022).

## 6. ZAKLJUČCI

- Visoka i rastuća prevalencija DM2 i pretilosti predstavlja velik teret zdravstvenom sustavu, posebice u kontekstu kardiovaskularnih bolesti.
- GLP-1 i GIP ključni su inkretinski hormoni s kratkim biološkim poluživotom zbog razgradnje s DPP-4, koji, između ostalog, reguliraju lučenje inzulina ovisno o glukozi.
- Inkretinomimetici su vrlo učinkoviti u liječenju DM2 i pretilosti. Mnoga istraživanja fokusiraju se na pleiotropne učinke inkretinomimetika kako bi se potencijalno proširile indikacije za tu skupinu lijekova.
- Metaboliti GLP-1 imaju pozitivan učinak na KV, iako se ne vežu za GLP-1R.
- GLP-1 receptori široko su rasprostranjeni u tijelu, ali mehanizmi određenih učinaka agonista nisu u potpunosti objašnjeni.
- Smatra se da inkretinomimetici djeluju na KVS izravno vezanjem na receptore u glatkim mišićima koronarnih krvnih žila i atrijskim miocitima, te neizravno djelovanjem na druge organe koji posljedično utječu na KVS.
- Neizravan učinak na KVS uključuje smanjenje upale, tjelesne težine, lipida i glukoze u krvi.
- Najčešće nuspojave agonista GLP-1R su gastrointestinalne tegobe što je i čest razlog prestanka uzimanja terapije. Te nuspojave ovise o dozi i s vremenom postaju slabije. Osim toga, agonisti GLP-1R uglavnom blago povećavaju brzinu otkucaja srca.
- GLP-1R agonisti koji su dugodjelujući i slični humanom GLP-1 pokazuju značajniji pozitivni učinak na KVS. Biološki poluživot im je značajno dulji zbog strukture koja je otporna na DPP-4, zbog vezanja na albumin što sprječava razgradnju i bubrežnu filtraciju i zbog samog farmaceutskog oblika.
- Meta analize provedenih kliničkih studija za različite agoniste GLP-1R pokazale su značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja, posebice u kontekstu MACE-3.
- Semaglutid, liraglutid, dulaglutid i albiglutid pokazuju značajne pozitivne učinke na KVS. Potrebna su dodatna klinička istraživanja kako bi se sa sigurnošću utvrdili učinci i mehanizmi te dugotrajna korist i isplativost primjene inkretinomimetika u smanjenju KV rizika.

## 7. POPIS KRATICA

AMP – adenzin monofosfat

AMPK – AMP-aktivirana protein kinaza

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

CKD – engl. *chronic kidney disease*, kronična bubrežna bolest

DPP4 – dipeptidil peptidaza 4

eNOS – engl. *endothelial nitric oxide synthase*, endotelna sintaza dušikovog oksida

ERK – engl. *extracellular signal-regulated kinases*, kinaze regulirane izvanstaničnim signalom

GFR – engl. *glomerular filtration rate*

GIP – engl. *gastric inhibitory polypeptide / glucose-dependent insulinotropic polypeptide*

GLP-1 – engl. *glucagon-like peptide-1*

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

ICAM – engl. *Intercellular adhesion molecule*, međustanična adhezijska molekula

IDF – *International Diabetes Federation*, međunarodna dijabetička federacija

IL – interleukin

KMB – krvno-moždana barijera

KV – kardiovaskularno

KVB – kardiovaskularna bolest

KVS – kardiovaskularni sustav

LDL – engl. *low-density lipoprotein*, lipoprotein niske gustoće

MACE – engl. *major adverse cardiovascular events*, veliki štetni kardiovaskularni događaj

MI – engl. *myocardial infarction*, infarkt miokarda

NEP – neutralna endopeptidaza

NO – dušikov monoksid

PGF<sub>2α</sub> – prostaglandin f<sub>2α</sub>

PI3K – fosfoinozidna 3-kinaza

PKB – protein kinaza B

DM2 – dijabetes mellitus tip 2

TNF – engl. *tumor necrosis factor*, faktor nekroze tumora

VCAM-1 – engl. *vascular cell adhesion protein*, protein adhezije vaskularnih stanica

VLDL – engl. *very-low-density lipoprotein*

VSMC – engl. *vascular smooth muscle cells*, glatki mišići koronarnih krvnih žila

## 8. LITERATURA

Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018, 14(7), 390-403.

Baza lijekova, ATK skupina A10BJ, 2024., <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 10.5.2024.

Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018, 6(2), 105-113.

Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021, 398(10313), 1811-1824.

Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol*. 2012, 166(1), 27-41.

Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016, 24(1), 15-30.

FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management, 2023., <https://www.fda.gov/>, pristupljeno 10.5.2024.

Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014, (3-4), 202-30.

Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(23), 14631.

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019, 394(10193), 121-130.

Ghoorah K, Campbell P, Kent A, Maznyczka A, Kunadian V. Obesity and cardiovascular outcomes: a review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016, 5(1), 77-85.

Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis

including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019, 21(11), 2576-2580.

Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, Satoh H, Hattori S, Kasai K, Hayashi T. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia.* 2010, 53(10), 2256-63.

Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018, 392(10157), 1519-1529.

Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017, 377(13), 1228-1239.

Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007, 87(4), 1409-39.

Hui H, Farilla L, Merkel P, Perfetti R. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol.* 2002, 146(6), 863-9.

Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019, 381(9), 841-851.

Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010, 391(3), 1405-8.

Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2016, 55(6), 657-72.

Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020, 10(1), 107-111.

Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2007, 9(6), 781-91.

Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014, 43(1), 103-22.

Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015, 6(13), 1246-58.

Li J, Zheng J, Wang S, Lau HK, Fathi A, Wang Q. Cardiovascular Benefits of Native GLP-1 and its Metabolites: An Indicator for GLP-1-Therapy Strategies. *Front Physiol.* 2017, 8, 15.

Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023, 389(24), 2221-2232.

Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022, 13, 1043789.

Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020, 22(2), 203-211.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016a, 375(19), 1834-1844.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016b, 375(4), 311-22.

Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev.* 2014, 35(6), 992-1019.

Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2024, 267, 1-11.



Noyan-Ashraf MH, Shikatani EA, Schuiki I, Mukovozov I, Wu J, Li RK et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity. *Circulation*. 2013, 127(1), 74-85.

Overgaard RV, Navarria A, Ingwersen SH, Bækdal TA, Kildemoes RJ. Clinical Pharmacokinetics of Oral Semaglutide: Analyses of Data from Clinical Pharmacology Trials. *Clin Pharmacokinet*. 2021, 60(10), 1335-1348.

Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SG. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol*. 2014, 171(5), 1114-28.

Petersen AB, Knop FK, Christensen M. Lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)*. 2013, 49(9), 537-53.

Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015, 373(23), 2247-57.

Ravassa S, Zudaire A, Carr RD, Díez J. Antiapoptotic effects of GLP-1 in murine HL-1 cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011, 300(4), H1361-72.

Razavi M, Wei YY, Rao XQ. DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. *Military Med Res*. 2022, 9, 45.

Ryan GJ, Moniri NH, Smiley DD. Clinical effects of once-weekly exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2013, 70(13), 1123-31.

Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi N et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021, 9(10), 653-662.

Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig*. 2010, 1(1-2), 8-23.

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

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

Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022, 13, 838410.

Tanday N, Flatt PR, Irwin N. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands. *Br J Pharmacol*. 2022, 179(4), 526-541.

Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014, 114(11), 1788-803.

Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012, 33(2), 187-215.

Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, Pedersen SD. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med*. 2022, 134(1), 14-19.

Yamagishi S, Matsui T. Pleiotropic effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based therapies on vascular complications in diabetes. *Curr Pharm Des*. 2011, 17(38), 4379-85.

Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(\*). *Diabetes Obes Metab*. 2011, 13(1), 81-8.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

Inkretinomimetici, razvijeni po uzoru na endogene inkretine - glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozu-ovisan inzulinotropni peptid (GIP), su lijekovi peptidne strukture koji se primarno koriste u liječenju dijabetesa tipa 2 i pretilosti. Oba stanja predstavljaju veliki i rastući javnozdravstveni problem, te su povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih smrti. Svi lijekovi djeluju kao potentni agonisti receptora za GLP-1, dok je jedino tirzepatid dualni agonist GLP-1 i GIP receptora. Trenutno su za pretilost indicirani samo liraglutid i semaglutid. Lijekovi značajno smanjuju glukozu u krvi i tjelesnu težinu, no zbog široko rasprostranjenih receptora, pokazuje direktne i indirektne pozitivne učinke na različite organske sustave, uključujući i kardiovaskularni sustav. Relevantnost djelovanja inkretinomimetika na pojedini sustav predmet je mnogih istraživanja te, između ostalog, ovisi o farmakodinamici i farmakokinetici lijekova. Do sada su provedene brojne velike randomizirane placebo kontrolirane kliničke studije, kao i meta-analize koje su istraživale djelotvornost i podnošljivost inkretinomimetika u bolesnika s kardiovaskularnim rizicima. Mnoga od njih pokazala su koristi ovih lijekova za određenu populaciju bolesnika, te su podloga za potencijalno širenje indikacija u kliničkoj praksi.

## **SUMMARY**

Incretin mimetics, developed based on endogenous incretins - glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic peptide (GIP), are peptide-based drugs primarily used in the treatment of type 2 diabetes and obesity. Both conditions represent major and growing public health concerns and are associated with an increased risk of cardiovascular mortality. All these drugs act as potent GLP-1 receptor agonists, with tirzepatide being the only dual agonist of GLP-1 and GIP receptors. Currently, liraglutide and semaglutide are indicated for obesity. These drugs significantly reduce blood glucose and body weight. Additionally, due to their widespread receptor distribution, they show direct and indirect positive effects on various organ systems, including the cardiovascular system. The relevance of actions on each system is the subject of extensive research, influenced among other factors by the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs. To date, numerous large randomized placebo-controlled clinical trials and meta-analyses have been conducted to investigate the efficacy and tolerability of incretin mimetics in patients at cardiovascular risk. Many of these studies have demonstrated the benefits of these drugs for specific patient populations, and are the basis for the potential expansion of indications in clinical practice.

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### Utjecaj inkretinomimetika na kardiovaskularni sustav

David Novković

#### SAŽETAK

Inkretinomimetici, razvijeni po uzoru na endogene inkretine - glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozu-ovisan inzulinotropni peptid (GIP), su lijekovi peptidne strukture koji se primarno koriste u liječenju dijabetesa tipa 2 i pretilosti. Oba stanja predstavljaju veliki i rastući javnozdravstveni problem, te su povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih smrti. Svi lijekovi djeluju kao potentni agonisti receptora za GLP-1, dok je jedino tirzepatid dualni agonist GLP-1 i GIP receptora. Trenutno su za pretilost indicirani samo liraglutid i semaglutid. Lijekovi značajno smanjuju glukozu u krvi i tjelesnu težinu, no zbog široko rasprostranjenih receptora, pokazuje direktne i indirektne pozitivne učinke na različite organske sustave, uključujući i kardiovaskularni sustav. Relevantnost djelovanja inkretinomimetika na pojedini sustav predmet je mnogih istraživanja te, između ostalog, ovisi o farmakodinamici i farmakokinetici lijekova. Do sada su provedene brojne velike randomizirane placebom kontrolirane kliničke studije, kao i meta-analize koje su istraživale djelotvornost i podnošljivost inkretinomimetika u bolesnika s kardiovaskularnim rizicima. Mnoga od njih pokazala su koristi ovih lijekova za određenu populaciju bolesnika, te su podloga za potencijalno širenje indikacija u kliničkoj praksi.

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

Rad sadrži: 32 stranica, 6 slika, 1 tablicu i 51 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Inkretinomimetici, agonisti GLP-1, kardiovaskularni sustav, dijabetes melitus tip 2

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach – Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach – Rojcky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. Sc. Maja Friščić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### Effects of Incretin Mimetics on the Cardiovascular System

David Novković

#### SUMMARY

Incretin mimetics, developed based on endogenous incretins - glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic peptide (GIP), are peptide-based drugs primarily used in the treatment of type 2 diabetes and obesity. Both conditions represent major and growing public health concerns and are associated with an increased risk of cardiovascular mortality. All these drugs act as potent GLP-1 receptor agonists, with tirzepatide being the only dual agonist of GLP-1 and GIP receptors. Currently, liraglutide and semaglutide are indicated for obesity. These drugs significantly reduce blood glucose and body weight. Additionally, due to their widespread receptor distribution, they show direct and indirect positive effects on various organ systems, including the cardiovascular system. The relevance of actions on each system is the subject of extensive research, influenced among other factors by the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs. To date, numerous large randomized placebo-controlled clinical trials and meta-analyses have been conducted to investigate the efficacy and tolerability of incretin mimetics in patients at cardiovascular risk. Many of these studies have demonstrated the benefits of these drugs for specific patient populations, and are the basis for the potential expansion of indications in clinical practice.

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

Thesis includes: 32 pages, 6 figures, 1 table and 51 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Incretin mimetics, GLP-1 agonists, cardiovascular system, type 2 diabetes mellitus

Mentor: **Lidija Bach – Rojecky, Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Lidija Bach – Rojecky, Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*  
**Monika Barbarić, Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*  
**Maja Friščić, Ph.D.** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: July 2024.