

# Pankreatični i sustavni učinci terapije analoga glukagonu sličnog peptida-1

---

Peremin, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:276843>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Peremin

Pankreatični i sustavni učinci terapije analoga  
glukagonu sličnog peptida-1

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## KRATICE

ADA – Američko udruženje za dijabetes (engl. American Diabetes Association)

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

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

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

DPP-4 – dipeptidil peptidaza-4

EASD – Europsko društvo za istraživanje dijabetesa (engl. European Association for the Study of Diabetes)

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

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. U.S. Food and Drug Administration)

GGT – gama-glutamil transferaza

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

GLP-1R – receptor glukagonu sličnog peptida-1 (engl. glucagon-like peptide-1 receptor)

GLP-1RA – analog glukagonu sličnog peptida-1 (engl. glucagon-like peptide-1 receptor agonist)

HbA1c – hemoglobin A1c

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

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

IGT – oštećena tolerancija glukoze (engl. impaired glucose tolerance)

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

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

MEN 2A – multipla endokrina neoplazija, tip 2A

MEN 2B - multipla endokrina neoplazija, tip 2B

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

PCOS – sindrom policističnih jajnika (enlg. polycystic ovary syndrome)

SGLT-1 – prijenosnik natrija i glukoze 1 (engl. sodium-glucose transport protein-1)

SGLT-2 – prijenosnik natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose transport protein-2)

SMK – slobodne masne kiseline

TNF– faktor tumora nekroze (engl. tumor necrosis factor)

# Sadržaj

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2.....	2
2.1. PREVALENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2 .....	2
2.2. PREVENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2 .....	3
3. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2.....	4
4. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2.....	5
5. TERAPIJA TEMELJENA NA INKRETINSKOM SUSTAVU .....	7
5.1. INHIBITORI ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4 INHIBITORI) .....	8
5.2. AGONISTI GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 (GLP-1 RECEPTOR AGONISTI).....	9
6. PANKREATIČNI UČINCI TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA .....	10
6.1. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA REGULACIJU GLIKEMIJE.....	11
7. SUSTAVNI UČINCI TERAPIJE ANALOGA GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 ...	12
7.1. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA SMANJENJE TJELESNE TEŽINE .....	12
7.2. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA GASTROINTESTINALNI SUSTAV .....	14
7.3. KARDIOPROTEKTIVNI UČINCI TERAPIJE ANALOGA GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 .....	14
7.4. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA SERUMSKE LIPIDE .....	16
7.5. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA MASNU JETRU.....	17
7.6. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA KRONIČNU BUBREŽNU BOLEST .....	18
7.7. NEUROPROTEKTIVNI UČINCI TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA .....	19
7.8. PROTUUPALNI UČINCI.....	19
8. NOVE SMJERNICE U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2 .....	20
9. ZAKLJUČAK .....	22
10. ZAHVALE.....	23
11. LITERATURA .....	24
12. ŽIVOTOPIS .....	29

## SAŽETAK

Autor: Ana Peremin

Naslov: Pankreatični i sustavni učinci terapije analoga glukagonu sličnog peptida-1

Terapijski pristup šećernoj bolesti tipa 2 sve češće uključuje terapiju temeljenu na inkretinskom sustavu, posebice analoge glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1). Ti pripravci oponašaju sekreciju endogeno proizvedenog inkretinskog hormona GLP-1, dovodeći do pojačane sekrecije inzulina i slabijeg lučenja glukagona, što je bitno za održavanje homeostaze glukoze. Pankreatični učinci analoga GLP-1 receptora očituju se pojačanim lučenjem inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače ovisnog o glukozi i inhibicijom lučenja glukagona iz  $\alpha$ -stanica otočića gušterače. Proliferacija  $\beta$ -stanica, inhibicija apoptoze i pojačana sinteza inzulina još su neki od povoljnih učinaka na tkivo gušterače. Osim pankreatičnih učinaka, analozi GLP-1R pokazuju neke sustavne prednosti, osobito u protekciji kardiovaskularnog sustava i smanjenju tjelesne težine. Klinička istraživanja provedena u svrhu dokaza kardiovaskularne sigurnosti, pokazala su da analozi GLP-1 receptora smanjuju rizik od velikog štetnog kardiovaskularnog događaja, koji uključuje smrt kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar bez smrtnog ishoda. Kardioprotektivne učinke ostvaruje preko nekoliko mehanizama uključujući regulaciju glikemije, krvnog tlaka, razine lipida i tjelesne težine. Također, analozi GLP-1R pokazali su i renoprotektivna svojstva usporavajući progresiju dijabetičke nefropatije očuvanjem eGFR-a i smanjenjem albuminurije. Terapija analozima GLP-1 receptora utječe i na funkciju gastrointestinalnog sustava. Usporava pražnjenje želuca i motilitet crijeva te pruža osjećaj sitosti što sve zajedno rezultira smanjenim unosom hrane. Ta prednost iskorištava se za bolju kontrolu, odnosno redukciju tjelesne težine. Na kraju, noviji podaci pružaju informaciju o neuroprotektivnom djelovanju i ublažavanju kognitivnih poremećaja, pritom ostavljajući prostora za ostvarivanje terapijskog potencijala i na tom području.

Ključne riječi: šećerna bolest tipa 2, analozi glukagonu sličnog peptida-1, pankreatični učinci, sustavni učinci

## SUMMARY

Author: Ana Peremin

Title: Pancreatic and systemic effects of glucagon-like peptide-1 agonist therapy

The therapeutic approach to type 2 diabetes mellitus increasingly includes therapy based on the incretin system, especially glucagon-like peptide-1 agonists. These agents mimic the secretion of the endogenously produced incretin hormone GLP-1, leading to increased insulin secretion and suppressed glucagon secretion, which is essential for maintaining glucose homeostasis. The pancreatic effects of GLP-1 receptor analogues are manifested by increased glucose-dependent insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells and inhibition of glucagon secretion from  $\alpha$ -cells of the pancreatic islets.  $\beta$ -cell proliferation, inhibition of apoptosis and enhanced insulin synthesis are some of the beneficial effects on pancreatic tissue. Beyond their pancreatic effects, GLP-1R analogues show some systemic benefits, especially in the protection of the cardiovascular system and weight loss. Clinical studies conducted to prove cardiovascular safety have shown that GLP-1 receptor analogues reduce the risk of a major adverse cardiovascular event, which includes cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. It exerts cardioprotective effects through several mechanisms, including the regulation of glycemia, blood pressure, lipid levels and body weight. Also, GLP-1R analogues have shown renal protection by slowing the progression of diabetic nephropathy by preserving eGFR and reducing albuminuria. Therapy with GLP-1 receptor analogues also affects the function of the gastrointestinal system. It slows down gastric emptying and intestinal motility and provides a feeling of satiety, which all together results in reduced food intake. This advantage is used for better body weight management. Finally, recent data provide information on neuroprotective effects and alleviation of cognitive disorders, while leaving room for the realization of therapeutic potential in this area as well.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 agonists, pancreatic effects, systemic effects

## 1. UVOD

Šećerna bolest ili dijabetes metabolička je bolest kroničnog tijeka. Postoji više različitih oblika bolesti, dijabetes tipa 1 i 2, gestacijski dijabetes i ostali manje zastupljeni oblici. Zajedničko obilježje svih tipova je povišena razina glukoze u krvi .

Šećerna bolest tipa 2 predstavlja velik javnozdravstveni problem svjetskih razmjera. Svake godine bilježi se drastičan porast u broju novooboljelih, a trenutno u svijetu boluje 1 od 10 osoba. Razlog takvih rezultata je unos visokokalorične hrane i sedentarni stil života.

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 uključuje promjene u načinu života poput pravilne prehrane i redovite tjelesne aktivnosti uz medikamentnu terapiju oralnim i ostalim hipoglikemicima i/ili inzulinom. Odabir farmakološke terapije potrebno je prilagoditi pacijentu, imajući na umu dob bolesnika, pridružene bolesti, komplikacije, rizik od hipoglikemija, kao i socijalne čimbenike.

Noviji pristup liječenju šećerne bolesti temeljen na inkretinskom sustavu, točnije agonistima GLP-1 receptora pružio je značajan napredak u razumijevanju patogeneze i liječenju šećerne bolesti te pratećih komplikacija i komorbiditeta.

Cilj ovog rada je dati pregled o djelovanju analoga GLP-1 receptora na stanice gušterače i regulaciju glikemije te na sustavne učinke i kako iskoristiti taj potencijal u sveobuhvatnom pristupu pacijentu sa šećernom bolesti tipa 2.



## 2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

Šećerna bolest je kronična, metabolička bolest koju karakteriziraju povišene vrijednosti glukoze u krvi i poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti. Tip 2 šećerne bolesti javlja se kao najčešći oblik. Uobičajeno se pojavljuje u odrasloj dobi od čega slijedi naziv „adultni“, što se često rabi kao sinonim. Ipak, sve se češće dijagnosticira mlađim odraslim osobama, kao i adolescentima zahvaljujući globalnom porastu pretilosti, tjelesne neaktivnosti te unosu energetski bogate hrane, koji uz genetsku predispoziciju djeluju kao glavni čimbenici rizika za nastanak ovog oblika bolesti. Osnovni etiopatogenetski mehanizmi koji se javljaju u podlozi šećerne bolesti tipa 2 su periferna inzulinska rezistencija, smanjeno lučenje inzulina iz stanica gušterače i povećana glukoneogeneza u jetri (1,2). Tipična prezentacija bolesti uključuje simptome poliurije, polidipsije i polifagije, iako je većina pacijenata asimptomatska za vrijeme postavljanja dijagnoze, sa slučajnim nalazom hiperglikemije.

Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti su izmjerene povišene vrijednosti glukoze natašte  $\geq 7,0$  mmol/L, HbA1c  $\geq 6,5$  % ili izmjerena vrijednost  $\geq 11,1$  mmol/L u nasumičnom uzorku uz prisustvo jasnih simptoma (3).

Ukoliko se bolest ne prepozna i pravovremeno ne započne liječenje, može dovesti do ozbiljnih kroničnih komplikacija. Komplikacije šećerne bolesti mogu se podijeliti na dvije velike skupine, mikroangiopatske i makroangiopatske komplikacije. U skupinu mikroangiopatskih komplikacija ubrajaju se dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija (4).

### 2.1. PREVALENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Šećerna bolest svake godine bilježi drastičan porast u broju novooboljelih osoba, zbog čega ju se često naziva i globalnom epidemijom. Tome doprinosi starenje populacije, sedentarni stil života, prekomjerna tjelesna masa te unos visokokalorične hrane. Internacionalna federacija za dijabetes (IDF) procjenjuje da jedna osoba od 10 u svijetu boluje od šećerne bolesti. Također, očekuje se da će prevalencija nastaviti eksponencionalno rasti zbog globalne epidemije pretilosti povezane s fizičkom neaktivnosti i prehrambenim navikama.

Prema IDF-u, procjenjuje se da u dobnoj skupini između 20 i 70 godina trenutno boluje 537 milijuna osoba od šećerne bolesti, što predstavlja 10,5 % svjetske populacije navedene dobne skupine. Među njima 6,7 milijuna osoba godišnje umire od posljedica bolesti (5).

Podaci za područje Europe pokazuju kako od šećerne bolesti boluje 61 milijun osoba u dobnoj skupini između 20 i 70 godina, dok je prema podacima CroDiab Registra, u Republici Hrvatskoj 2023. godine bilo prijavljeno 395 058 osoba sa šećernom bolesti, što iznosi oko 10,3 % (6).

## 2.2. PREVENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Etiologija šećerne bolesti je multifaktorska. Nastaje interakcijom genetskih, bihevioralnih i okolišnih čimbenika. Primarnom prevencijom, koju definiramo kao provođenje određenih mjera kojima se sprječava ili usporava razvoj neke bolesti, može se utjecati na promjenjive čimbenike rizika (7,8).

Oštećena tolerancija glukoze (engl. impaired glucose tolerance, IGT) je prijelazno stanje između zdravih pojedinaca s normalnim metabolizmom glukoze i klinički manifestne šećerne bolesti. Osobe s IGT-om imaju povećan rizik za razvoj bolesti u budućnosti, stoga predstavljaju ciljanoj skupinu za primjenu preventivnih metoda (8). Nekoliko randomiziranih kontrolnih studija pokazalo je da intervencije usmjerene na promjenu stila života mogu prevenirati ili odgoditi progresiju preddijabetesa u dijabetes. Intervencije su uključivale smanjen unos kalorične hrane, specifično smanjen unos masnoća, alkohola i šećera, povećan unos vlakana te tjelesnu aktivnost nekoliko sati tjedno u cilju smanjenja tjelesne težine (9–11).

Američko udruženje za dijabetes (engl. American Diabetes Association, ADA) u svojim smjernicama preporučuje „screening“ na šećernu bolest svim odraslim osobama s prekomjernom tjelesnom težinom ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) koji imaju barem jedno od sljedeće navedenog: člana obitelji oboljelog od šećerne bolesti, kardiovaskularnu bolest prisutnu u anamnezi, hipertenziju, dislipidemiju, tjelesnu neaktivnost ili osobe s PCOS-om. Također, u program testiranja potrebno je uključiti osobe starije od 35 godina i osobe s anamnezom gestacijskog dijabetesa. Ukoliko su rezultati unutar referentnih vrijednosti, testiranje se ponavlja svake tri godine (12).

### 3. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Budući da postoji snažna povezanost između pretilosti i razvoja šećerne bolesti, odnosno da je porast prevalencije šećerne bolesti posljedica globalne epidemije pretilosti, usmjeravanjem pažnje na kontrolu prekomjerne tjelesne mase posredno bi se moglo utjecati i na kontrolu hiperglikemije (13). Temeljni pristup rješavanju problema debljine je promjena životnih navika, što u pravilu podrazumijeva modifikaciju prehrane i tjelesne aktivnosti (14).

Mediteranska prehrana pokazala je najsnažniji utjecaj na gubitak tjelesne mase i snižavanje razine HbA1c, odgađajući tako potrebu za medikamentnom terapijom (15). Mediteranska prehrana temelji se na većem udjelu unosa namirnica poput maslinovog ulja, povrća, voća, cjelovitih žitarica i orašastih plodova, umjerenim količinama mesa peradi i riba, umjerenom unosu vina, a malim količinama crvenog mesa i punomasnih mliječnih proizvoda (16).

Bez obzira na količinu ugljikohidrata u obroku, prednost treba dati ugljikohidratima iz visokokvalitetnih izvora koji su bogati dijetalnim vlaknima i minimalno prerađeni. Preporuča se smanjiti unos rafiniranih ugljikohidrata s dodanim šećerima, mastima i soli, a umjesto toga uključiti u prehranu ugljikohidrate iz mahunarki, voća, mliječnih proizvoda i cjelovitih žitarica (17).

Fizička aktivnost osim što ima izravan učinak na smanjenje tjelesne mase, poboljšava inzulinsku osjetljivost i smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti. Redovan aerobni trening, trening izdržljivosti ili kombinacija dovode do smanjenja razine HbA1c za 0.6 % kao i do bolje dnevne kontrole hiperglikemije (18). Vrijeme potrebno kako bi se uvidio učinak tjelesne aktivnosti na kontrolu bolesti je minimalno 150 min tjedno kroz 3 dana. Također, trebalo bi izbjegavati duže periode sjedenja sa ustajanjima svakih 30 min za šetnju ili neke druge aktivnosti (16).

Još jedan od čimbenika rizika za razvoj šećerne bolesti je i poremećaj spavanja, kvantitativan ili kvalitativan. On uključuje skraćeni (<6 h) ili produljeni (>8 h) period spavanja, problem usnivanja ili prosnivanja, opstruktivnu apneju u snu te iregularan raspored spavanja zbog smjenskog rada koji uključuje noćne smjene (19). Stoga i higijenu spavanja treba uvrstiti u nefarmakološke metode liječenja šećerne bolesti zbog bolje kontrole razine glikemije i smanjenja inzulinske rezistencije (17).

#### 4. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2

Sa farmakološkim liječenjem započinje se ukoliko promjenom životnih navika nije postignuta zadovoljavajuća razina glikemije. Za snižavanje koncentracije glukoze u krvi na tržištu je dostupno nekoliko skupina antidijabetika. Pri odabiru odgovarajućeg lijeka za svakog pojedinca potrebno je istovremeno voditi računa o karakteristikama samog lijeka kao i pacijenta (14).

Farmakološka terapija za liječenje šećerne bolesti tipa 2 može se podijeliti u 3 osnovne skupine:  $\beta$ -citotropni lijekovi, ne- $\beta$ -citotropni lijekovi i inzulinski pripravci. Neinzulinski antidijabetici dijele se ovisno o tome ostvaruju li svoj učinak stimulacijom  $\beta$ -stanica gušterače na lučenje inzulina ( $\beta$ - citotropni) ili djelovanjem drugih mehanizama na snižavanje hiperglikemije (ne- $\beta$ -citotropni) (20).

Metformin, pripadnik skupine bigvanida, oralni je antidijabetik i najčešći odabir prve linije terapije za snižavanje hiperglikemije. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji glukoneogeneze i glikogenolize u jetri te povećanju osjetljivosti skeletnih mišića na inzulini. Učinkovito djeluje na smanjenje razine HbA1c uz minimalan rizik od hipoglikemija primjenom doze od 2000 mg/dan. Česte su gastrointestinalne nuspojave poput mučnine, nadutosti, proljeva i metalnog okusa u ustima. Najteža nuspojava koja se javlja kod primjene metformina je laktatna acidoza. Kontraindikacija za njegovu primjenu je u oboljelih s teškom bubrežnom insuficijencijom sa sniženom glomerularnom filtracijom  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (13,15,21).

Derivati sulfonilureje djeluju na snižavanje koncentracije glukoze u krvi stimulirajući sekreciju inzulina iz beta stanica gušterače. Postoji značajan rizik od hipoglikemija zbog djelovanja na gušteraču koje je neovisno o razini glukoze. Nuspojava preparata sulfonilureje je porast tjelesne težine, a posebice nakupljanja visceralnog masnog tkiva, stoga se ne preporuča primjena u pacijenata s prekomjernom tjelesnom masom. Budući da se najvećim dijelom izlučuje iz tijela putem bubrega, potreban je povećan oprez kod primjene u starijih i pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (15,20).

Tiazolidindioni (pioglitazon) oralni je antidijabetik koji specifično djeluje na inzulinsku rezistenciju u masnom tkivu, mišićima i jetri. Iako imaju povoljno djelovanje na snižavanje razine HbA1c i minimalan rizik od hipoglikemija, povezani su porastom tjelesne težine i nakupljanja izvanstanične tekućine. Kontraindicirani su u pacijenata s popuštanjem srca (15).

SGLT-2 inhibitori su skupina oralnih antidijabetika koji snižavaju koncentraciju glukoze u krvi povećavajući ekskreciju putem bubrega. Inhibirajući kotransporter natrija i glukoze, lijekovi smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze te smanjuju bubrežni prag i na taj način povećavaju

izlučivanje glukoze urinom. Osim što povoljno djeluju na redukciju HbA1c, imaju utjecaja i na smanjenje tjelesne težine te protektivno djelovanje na bubrege i srce. Pri primjeni ovog lijeka, česta su pojava genitourinarne infekcije zbog povećanog izlučivanja glukoze putem urina, zatim povećan rizik od dehidracije, akutne bubrežne ozljede i ortostatske hipotenzije (15).

Inzulinska terapija temeljni je terapijski pristup za oboljele od šećerne bolesti tipa 1, ali uvodi se u terapijski protokol i kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 ukoliko se peroralnim i ostalim neinzulinskim pripravcima ne postižu zadovoljavajuće razine glikemije, ako je razina glikiranog hemoglobina HbA1c > 10 % te u slučajevima kada su ostali antidijabetici kontraindicirani zbog jetrenog i bubrežnog zatajenja. Općenito se inzulinski preparati dijele na četiri osnovne vrste: brzdjelujući, srednjedugodjelujući, dugodjelujući te inzulinski preparati s bifazičnim djelovanjem. Skupinu brzdjelujućih inzulina nazivamo još i prandijalnim inzulinama zato što se primjenjuju prije obroka kako bi podmirili inzulinsku potrebu uz obrok. Primjenjuju se u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima, odnosno sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinama. Srednjedugodjelujući inzulini rabe se kao bazalni inzulini, primjenjuju se dva puta dnevno, ali uz njihovu primjenu postoji rizik od noćnih hipoglikemija. Dugodjelujući inzulini bolja su terapijska opcija za održavanje bazalne koncentracije uz primjenu jedanput na dan. Najčešće nuspojave koje se javljaju uz terapiju inzulinom jesu hipoglikemije i povećanje tjelesne težine (20).

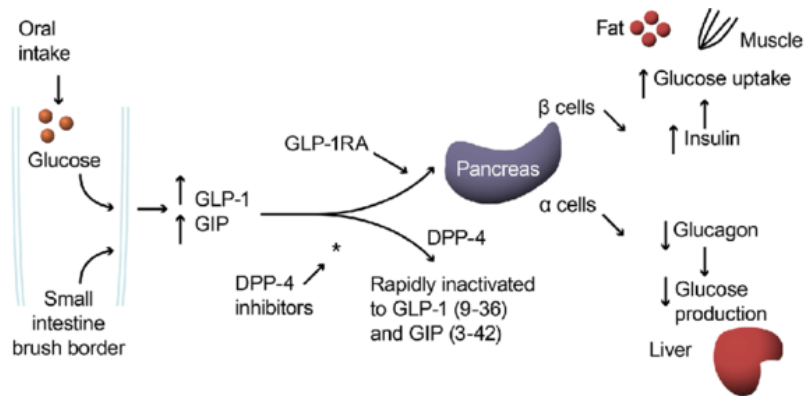
## 5. TERAPIJA TEMELJENA NA INKRETINSKOM SUSTAVU

Oralno opterećenje glukozom izaziva znatnije povećanje u sekreciji inzulina od intravenski aplicirane glukoze zahvaljujući inzulotropnim signalima iz gastrointestinalnog sustava. Ovaj fenomen, poznat kao inkretinski učinak, odgovoran je za oko 70 % ukupnog sekretornog odgovora inzulina na hranjive tvari kod osoba s neoštećenom tolerancijom glukoze (22).

Enteroendokrine stanice koje su integrirane u intraluminalnu stijenku tankog crijeva reagiraju na podražaj nutrijenata sekrecijom intestinalnih hormona (23). Osobito na podražaj glukoze iz L-stanica intestinalnog epitela luči se hormon iz obitelji inkretina – glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1). Apsorpcija glukoze na luminalnoj strani L-stanica odvija se putem aktivnosti SGLT-1 kotransportera natrija i glukoze. Simultani unos dva iona natrija uz svaku molekulu glukoze dovodi do depolarizacije membrane te ulaskom iona kalcija kroz voltažne kanale dolazi do sekrecije hormona GLP-1 u krvotok. Na beta stanicama gušterače nalaze se receptori za koje se veže GLP-1 uzrokujući intrastanični porast cAMP-a što rezultira otpuštanjem inzulina iz sekrecijskih mjehurića (24).

Koncentracija GLP-1 u plazmi u stanju gladovanja je niska, oko 5-10 pmol/L, ali se rapidno povećava nakon unosa obroka dosežući 15-50 pmol/L. Razina cirkulirajućeg GLP-1 brzo opada zbog djelovanja enzima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) (25). GLP-1 je supstrat za gotovo ubikvitarni enzim dipeptidil peptidazu-4 koji se nalazi u vodotopivoj formi u cirkulirajućoj krvi ili vezan za membrane stanica jetre, bubrega ili luminalnih strana endotelnih stanica (26).

Terapija temeljena na inkretinskom sustavu sve se češće stavlja u prvi plan terapijskog pristupa liječenju šećerne bolesti tipa 2 (24). Inkretinski učinak u oboljelih osoba znatno je smanjen ili čak odsutan, a nefunkcionalan inkretinski sustav doprinosi patofiziološkom slijedu za razvoj intolerancije na glukozu. Uzrok tome može biti smanjen odgovor  $\beta$ -stanica gušterače na stimulaciju GLP-1 ili hiposekrecija inkretinskih hormona (22). Kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom kojima je dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2, uočena je niža razina aktivnog GLP-1 hormona postprandijalno. Pretpostavlja se da je za smanjenu sekreciju GLP-1 iz intestinalnih stanica odgovorna rezistencija na leptin prisutna u pretilih osoba, a koji kod zdravih pojedinaca također stimulira njegovo otpuštanje (27). Terapijski pristupi za pojačavanje djelovanja sustava inkretina uključuju agoniste GLP-1 receptora rezistentne na degradaciju i inhibitore aktivnosti dipeptidil peptidaze-4 koje razgrađuju endogeni GLP-1 (28).



Slika 1: Mehanizam djelovanja GLP-1RA i DPP-4 inhibitora. Preuzeto iz: Tibaldi JM. Incorporating Incretin-Based Therapies into Clinical Practice for Patients with Type 2 Diabetes. Adv Ther. 2014;31(3):289–317.

### 5.1. INHIBITORI ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4 INHIBITORI)

DPP-4 je ubikvitarni enzim aminopeptidaza koji uz ostale gastrointestinalne hormone cijepa i endogeno proizvedeni GLP-1. DPP-4 inhibitori su male molekule koje se nakon oralno uzete terapije natječu za vezno mjesto na enzimu. Oni inhibiraju oko 80% serumske aktivnosti DPP-4 i povećavaju koncentraciju GLP-1 u cirkulirajućoj krvi (25,28). Prolongiran učinak GLP-1 rezultira povećanom sekrecijom inzulina, smanjenim izlučivanjem glukagona te posljedično boljom kontrolom glikemije.

U Europi je trenutno odobreno pet oralnih antidijabetika iz skupine DPP-4 inhibitora za liječenje dijabetesa tipa 2: sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin i alogliptin. Svi navedeni imaju visok afinitet prema DPP-4 enzimu, a razlikuju se prema molekularnoj strukturi, vremenu apsorpcije, distribucije i eliminacije što na kraju rezultira primjenom lijeka različitom frekvencijom i dozama (28,29). DPP-4 inhibitori prosječno smanjuju postotak HbA1c u rasponu između 0,65 i 0,8 % (20).

Lijekovi ove skupine dobro su podnošljivi, a budući da je mehanizam djelovanja ovisan o glukozi, pojava hipoglikemija vrlo je rijetka i može biti rezultat primjene nekog drugog lijeka u kombinaciji. Također, rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su neutralan učinak na tjelesnu masu, minimalan učinak na gastrointestinalne poremećaje te ne pokazuju značajnu reakciju s drugim lijekovima. Stoga se DPP-4 inhibitori mogu koristiti u kombinaciji s drugim antidijabetičkim lijekovima poput metformina i pioglitazona. Inicijalna kombinirana terapija preporuča se kod pacijenata s postotkom HbA1c 1,5 – 2 % većim od ciljane vrijednosti (4,20).

## 5.2. AGONISTI GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 (GLP-1 RECEPTOR AGONISTI)

Ekspresija GLP-1 receptora prisutna je u mnogim tkivima uključujući  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$  stanice otočica gušterače, srce, bubreg, želudac, hipofizu, ganglije vagusa, hipotalamus i moždanu koru (27).

Za razliku od endogenog oblika inkretinskog hormona, analozi GLP-1 receptora otporni su na razgradnju DPP-4 enzimom rezultirajući dužim poluvijekom u plazmi. Ovisno o primijenjenoj dozi, takav mehanizam djelovanja omogućava bolji farmakološki učinak jer postignuta koncentracija GLP-1 može biti i do nekoliko puta viša (20).

Razlikujemo kratkodjelujuće predstavnike GLP-1RA (eksenatid i liksisenatid) koji u kratkom roku nakon uzete terapije postižu vršne koncentracije u plazmi s intermitentnim razdobljima kada su koncentracije približne nuli i receptori su inaktivni. S druge strane, kod dugodjelujućih agonista GLP-1 receptora (liraglutid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid i eksenatid s produljenim otpuštanjem) poluvijek eliminacije kreće se između 12 sati i nekoliko dana bez većih fluktuacija između injekcija. Zbog navedenog kratkodjelujući se primjenjuju 60 min prije obroka 1-2 puta dnevno, a dugodjelujući neovisno o obroku jednom dnevno ili jednom u roku tjedan dana. Iako i kratkodjelujući i dugodjelujući imaju učinak na postprandijalnu i glikemiju natašte, kratkodjelujući su učinkovitiji u snižavanju postprandijalne glikemije dok su dugodjelujući uspješniji u snižavanju glikemije natašte. Primjenjuju se u obliku supkutanih injekcija, a noviji na tržištu je semaglutid u obliku tableta koji se radi svoje slabije bioraspodivnosti primjenjuje jednom dnevno (20,30).

GLP-1R agonisti indicirani su za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i u nešto većim dozama za liječenje pretilosti. Mogu se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s metforminom ili pioglitazonom, posebice kod pacijenata s kardiovaskularnim ili bubrežnim bolestima (31). Očekivane i najčešće nuspojave jesu mučnina, povraćanje, glavobolja i proljev. Uobičajeno se pojavljuju kada lijek u plazmi postigne svoju vršnu koncentraciju. U cilju da se gastrointestinalne nuspojave smanje na što nižu razinu, terapija se započinje najmanjom mogućom dozom koja se zatim kroz tjedne povećava na željenu dozu održavanja (20).

Kontraindikacije za primjenu analoga GLP-1R uključuju preosjetljivost na sastojak lijeka, trudnoću i teška gastrointestinalna stanja poput gastropareze. Ne preporuča se primjena ovog lijeka kod osoba sa osobnom ili obiteljskom anamnezom medularnog karcinoma štitnjače te sindromom multiplih endokrinih neoplazija, MEN 2A ili MEN 2B, zbog potencijalnog rizika od razvoja tumora, što je primijećeno u ispitivanjima na životinjama (31).



## 6. PANKREATIČNI UČINCI TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA

Gušterača je glavni ciljani organ u terapiji šećerne bolesti tipa 2 GLP-1R agonistima (32).

Agonisti GLP-1 receptora imaju nekoliko ključnih učinaka na gušteraču od kojih je najvažnija stimulacija sekrecije inzulina iz beta-stanica otočića gušterače ovisna o glukozi. Vežanje GLP-1 na specifične receptore rasprostranjene na beta-stanicama gušterače dovodi do aktivacije adenilat ciklaze i stvaranja cAMP-a. Povećanje koncentracije cAMP-a aktivira različite signalne puteve koji dovode do depolarizacije membrane putem inhibicije kalijevih kanala, porasta intracelularne koncentracije iona kalcija i egzocitoze granula koje sadrže inzulin (27,33).

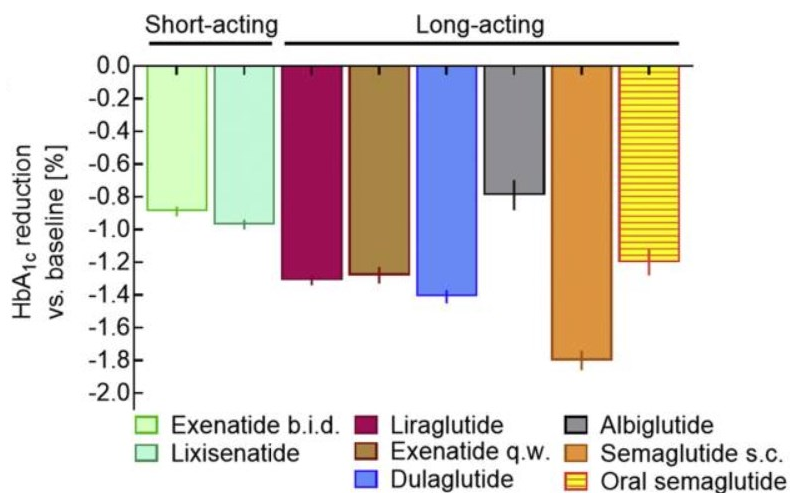
Osim sekrecije inzulina, GLP-1 agonisti inhibiraju lučenje glukagona iz alfa-stanica gušterače čime se smanjuje glukoneogeneza u jetri i razina glukoze u krvi. Budući da u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 u periodu gladovanja postoji povišena koncentracija glukagona u krvi koja dodatno pogoršava hiperglikemiju, ovaj inhibitorski mehanizam svakako klinički doprinosi regulaciji glikemije. Mehanizam kojim GLP-1R agonisti inhibiraju lučenje glukagona može biti posredovan izravnim djelovanjem vežanjem na receptore  $\alpha$ -stanica gušterače ili neizravno putem stimulacije inzulina i/ili somatostatina iz  $\delta$ -stanica (27,33).

Agonisti GLP-1R poboljšavaju osjetljivost stanica rezistentnih na glukozu povećavajući ekspresiju glukoznih transportera i glukokinaza, molekularnih komponenti staničnih senzora za glukozu, i stoga pružaju potencijalni mehanizam pomoću kojeg GLP-1 može obnoviti osjetljivost na glukozu prethodno rezistentnih stanica. Također, GLP-1R agonisti sinergistički djelujući s glukozom potiču transkripciju inzulinskog gena, povećavaju stabilnost mRNA te potiču sintezu inzulina, čime se nadopunjuju stanične rezerve i sprječava njihova iscrpljenost. Uz to, GLP-1R agonisti inhibiraju apoptozu beta-stanica te stimuliraju njihovu proliferaciju i neogenezu čime se povećava ukupna masa i funkcija stanica (27).

## 6.1. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA REGULACIJU GLIKEMIJE

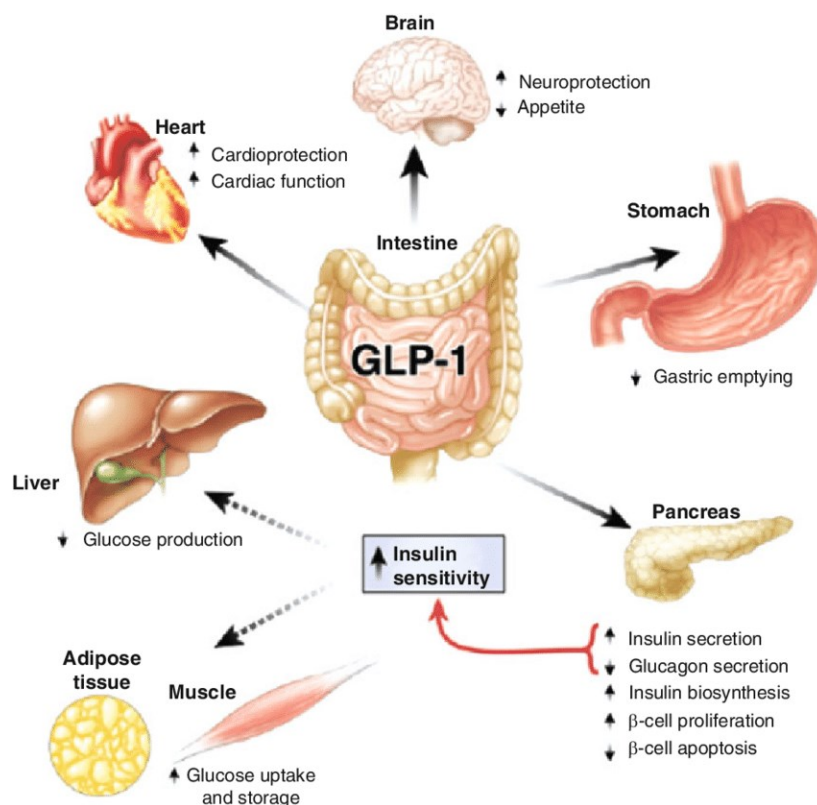
Klinička učinkovitost agonista GLP-1-receptora u regulaciji glikemije, procijenjena randomiziranim kliničkim ispitivanjima, pokazuje da se primjenom ovih lijekova može postići prosječno sniženje HbA<sub>1c</sub> u rasponu od 0,8 do 1,8 % (slika 2), uz minimalan rizik od pojave hipoglikemije (30). Međutim, postignuta redukcija ovisi o odabiru agonista, dozi, početnoj vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i prisutnoj terapiji (22).

Dugodjelujući pripravci učinkovitiji su u snižavanju glikemije natašte od kratkodjelujućih. Posljedično tome, bolju redukciju HbA<sub>1c</sub> postižu dugodjelujući agonisti GLP-1R (30). Također, veći udio pacijenata koji su primali dugodjelujuće agoniste GLP-1R postigli su povoljnije, odnosno niže razine ciljanog HbA<sub>1c</sub>, ispod 7 % (34).



Slika 2: usporedba učinkovitosti GLP-1R agonista u snižavanju razine HbA<sub>1c</sub>. Preuzeto iz: Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46:101102.

## 7. SUSTAVNI UČINCI TERAPIJE ANALOGA GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1



Slika 3: Mehanizam djelovanja GLP-1 na periferna tkiva. Preuzeto iz: Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132(6):2131–57.

### 7.1. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA SMANJENJE TJELESNE TEŽINE

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, 2022. godine je globalna prevalencija pretilosti iznosila 16 %, a pretpostavlja se da će se povećavati narednih godina (35). Zbog sve veće zahvaćenosti populacije ovim problemom, pojavila se potreba za uvođenjem terapije koja ciljano djeluje na smanjenje tjelesne težine.

Pretilost je poremećaj uzrokovan prekomjernim unosom kalorija, smanjenom fizičkom aktivnosti, nekim endokrinološkim stanjima, genetskim čimbenicima te nekim lijekovima. Pretilost centralnog tipa često je udružena s metaboličkim sindromom kojeg karakteriziraju hiperglikemija, hipertenzija i dislipidemija.

GLP-1 pokazuje anorektična svojstva djelujući centralno, kao i periferno uzrokujući usporavanje pražnjenja želuca i osjećaj sitosti. Razni agonisti GLP-1R kao što su eksenatid,

liraglutid, dulaglutid i semaglutid pokazali su da smanjuju tjelesnu težinu smanjenjem unosa energije (36).

Liječenje agonistima GLP-1R povezano je sa smanjenjem tjelesne težine i opsega struka s ponekim razlikama između pojedinih predstavnika i individualnih karakteristika pacijenta. Metaanaliza iz 2015. godine pokazala je da je liječenje analogima GLP-1R odgovorno za smanjenje težine od 0,79 do 1,38 kg u usporedbi s placeboom te smanjenje od 1,00 do 7,30 kg u usporedbi s ostalim antihiperглиkemijskim lijekovima koji su povezani s porastom tjelesne mase. Jači učinak postižu dugodjelujući pripravci, a smanjenje tjelesne mase je to veće što je početni indeks tjelesne mase bio veći. Smanjenje tjelesne mase povezano je sa smanjenjem ukupne tjelesne masti, a posebno visceralnog i abdominalnog masnog tkiva. Ovaj efekt posljedica je smanjenog apetita i unosa energije povezano s terapijom GLP-1R agonistima (20,22).

Liraglutid u dozi 3,0 mg dnevno odobren je 2015. godine od strane Europske agencije za lijekove (EMA) kao prvi lijek iz skupine agonista GLP-1R za liječenje pretilosti (37). U randomiziranom kliničkom istraživanju supkutana injekcija liraglutida od 3,0 mg dnevno pokazala se superiornijom u odnosu na placebo. Prosječni gubitak kilograma u skupini koja je primala liraglutid bio je 8 % u odnosu na placebo skupinu u kojoj je taj postotak iznosio prosječno 2,6 % (57). Indikacija za primjenu liraglutida u pretilih odraslih osoba je BMI  $\geq 30$  ili  $\geq 27$  u prisutnosti barem jedog od komorbiditeta debljine (šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije, dislipidemije ili opstruktivne apneje u snu) (37).

EMA je 2021. godine odobrila i drugi lijek iz skupine GLP-1R agonista za liječenje pretilosti. Riječ je o supkutanoj injekciji semaglutida u dozi 2,4 mg s potrebom administracije lijeka jednom tjedno (38). Provedeno je randomizirano kliničko istraživanje za evaluaciju učinkovitosti i sigurnosti semaglutida u usporedbi s placeboom kao dodatak intervencijama u promjeni životnih navika. Prosječni gubitak kilograma u skupini koja je primala 2,4 mg semaglutida bio je 14,9 % u usporedbi sa prosječnim gubitkom od 2,4 % početne vrijednosti u placebo skupini (39). Propisana indikacija za primjenu semaglutida 2,4 mg u pretilih odraslih osoba je BMI  $\geq 30$  ili  $\geq 27$  u prisutnosti barem jednog od komorbiditeta debljine. Njegova primjena preporuča se uz redovito provođenje dijetetskih mjera i fizičke aktivnosti (38).

## 7.2. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA GASTROINTESTINALNI SUSTAV

U gastrointestinalnom sustavu, GLP-1 ima inhibitorni učinak na motilitet želuca i sekreciju želučane kiseline kao i egzokrinih produkata gušterače. (33) Usporavanje pražnjenja želuca doprinosi normalizaciji postprandijalnih razina glukoze, odnosno usporava njen porast sporijim prolaskom nutrijenata kroz gastrointestinalni trakt doprinoseći tako sveukupnoj regulaciji glikemije u osoba sa šećernom bolesti. Ove učinke ostvaruje putem kompleksnih mehanizama između perifernog i središnjeg živčanog sustava. GLP-1 receptori nalaze se na želučanim parijetalnim stanicama sugerirajući tako direktni učinak GLP-1R agonista na želučano pražnjenje i sekreciju kiseline. Međutim, eksperimentalni podaci ukazuju da je inhibitorni učinak posredovan vagalnim živcem i uključuje GLP-1 receptore unutar centralnog živčanog sustava i aferentnih vlakana vagusa koja prenose senzorne informacije u moždano deblo.

GLP-1 receptori i živčana vlakna koja sadrže GLP-1 nalaze se u područjima središnjeg živčanog sustava odgovornog za kontrolu hranjenja, motilitet probavnog sustava i glukoregulaciju. GLP-1 receptori su također smješteni unutar nodoznog ganglija abdominalnih aferentnih vlakana vagalnog živca čije terminalne grane završavaju u solitarnoj jezgri moždanog debla, a zatim informacije prenose do hipotalamusa. Periferna administracija agonista GLP-1R uzrokuje sitost i posljedično manji unos hrane rezultirajući gubitkom kilograma u osoba sa šećernom bolesti, pretilih, ali i zdravih pojedinaca.(27)

## 7.3. KARDIOPROTEKTIVNI UČINCI TERAPIJE ANALOGA GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1

Šećerna bolest tipa 2 uzrok je mnogim komplikacijama između kojih se kardiovaskularne bolesti, uključujući aterosklerozu, hipertenziju i posljedično srčano zatajenje, ističu kao razlog visoke stope smrtnosti. Aterosklerotska kardiovaskularna bolest, u koju se ubrajaju koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest, odgovorna je za 85 % smrtnosti kardiovaskularnog uzroka. Rizični faktori poput hipertenzije i dislipidemije uz prisutnost dijabetesa glavni su uzročnici aterosklerotske bolesti. Simultana terapija multiplih kardiovaskularnih rizičnih faktora (glikemije, krvnog tlaka i lipidog profila) korisna je u prevenciji ili usporavanju bolesti. Mnoge studije koje su proučavale kardiovaskularne učinke analoga GLP-1R, potvrdile su u svojim analizama smanjenje mortaliteta od kardiovaskularnih

bolesti i kardioprotektivno djelovanje kojim se smanjuje rizik od nastanka infarkta miokarda ili moždanog udara (20,40,41).

Povezanost dijabetesa i povećanog rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti bio je razlog implementacije promjene u terapijskom planu liječenja šećerne bolesti u cilju smanjenja dugoročnih kardiovaskularnih komplikacija. U ožujku 2008. godine FDA je izdala smjernicu u kojoj stoji preporuka upućena farmakološkoj industriji kako u razvitku novih antidijabetičkih lijekova pokazati da ne postoji povezanost s neprihvatljivim povećanjem kardiovaskularnog rizika. (42) Prije nego što je lijek odobren za liječenje šećerne bolesti i pušten na tržište mora proći istraživanje koje dokazuje njegovu kardiovaskularnu sigurnost u ciljanoj populaciji u usporedbi s placebo. Primarni ishodi u studijama bili su definirani kao teški veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. Major adverse cardiovascular events, MACE) koji uključuje smrt od kardiovaskularnog događaja te infarkt miokarda ili moždani udar bez smrtnog ishoda. Prema smjernicama američkog FDA-a dokaz kardiovaskularne sigurnosti je omjer rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja 1,0 ili niži, s intervalom sigurnosti koji ne prelazi 1,3, odnosno koji ne prelazi povećan rizik od 30 % za nastanak neželjenog ishoda (30).

Između svih provedenih istraživanja kardiovaskularne sigurnosti agonista GLP-1R, samo su liraglutid, supkutani semaglutid i dulaglutid dokazano smanjili rizik od nastanka MACE-a i pokazali povoljan kardiovaskularni i renalni protektivni učinak u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 i dokazanom kardiovaskularnom bolesti (43,44).

U kliničkoj studiji LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) evaluirana je sigurnost i učinkovitost liraglutida u smanjenju kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Dizajnirana je kao randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje. Sudjelovalo je 9340 pacijenata sa utvrđenom šećernom bolesti, s postotkom glikiranog hemoglobina većim od 7,0 %. Više od 80 % ispitanika imalo je od ranije poznatu kardiovaskularnu bolest. Ispitanici su primali supkutanu injekciju liraglutida u dozi od 1,8 mg dnevno kroz period od tri i pol godine. Rezultati istraživanja pokazali su da se primarni definirani ishod (smrt zbog kardiovaskularne bolesti, infarkt miokarda ili moždani udar bez smrtnog ishoda) dogodio rjeđe u skupini koja je primala liraglutid (13 %) za razliku od skupine koja je primala placebo ( 14.9 %) (45,46).

U SUSTAIN-6 studiji ispitivana je kardiovaskularnu sigurnost GLP-1 analoga semaglutida dostupnog u obliku supkutane injekcije i produljene bioraspoloživosti uz potrebu administracije jednom tjedno. U studiji je sudjelovalo 3297 pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 nasumično

podijeljenih u četiri skupine. Dvije skupine primale su aktivni lijek, semaglutid u obliku supkutane injekcije u dozi 0,5 mg ili 1,0 mg jednom tjedno dok je ostatak primao placebo injekciju jednakih volumena. Većim dijelom (83 %) istraživanje su činili pacijenti sa dugogodišnjom šećernom bolesti i od ranije poznatom kardiovaskularnom bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti ili obje. Nakon perioda praćenja od 109 tjedana, odnosno dvije godine, primarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih bolesti, infarkt miokarda ili moždani udar bez smrtnog ishoda) zabilježen u skupini semaglutida bio je 6,6 %, u usporedbi sa 8,9 % u skupini koja je primala placebo (47).

REWIND (The Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) studija istraživala je učinke dulaglutida na kardiovaskularne ishode. U ovom randomiziranom i dvostruko slijepom istraživanju sudjelovalo je 9990 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2, ali tek je manji postotak (32 %) imao prisutne kardiovaskularne bolesti u anamnezi. Tijekom medijana praćenja od 5,4 godine, primarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih bolesti, infarkt miokarda ili moždani udar bez smrtnog ishoda) dogodio se u 12,0 % sudionika u skupini dulaglutida i u 13,4 % sudionika u placebo skupini (41).

Zasada, samo je REWIND studija po prvi put pokazala da dulaglutid može značajno smanjiti neželjene kardiovaskularne događaje, neovisno o tome postoji li dijagnoza kardiovaskularne bolesti u pacijenta ili ne. Prema tome, dulaglutid je idealan hipoglikemijski lijek zahvaljujući povoljnom učinku na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja (43).

#### 7.4. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA SERUMSKE LIPIDE

Dislipidemija je čest komorbiditet u skupini pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Uobičajen lipidni profil tih pacijenata uključuje smanjenu razinu HDL kolesterola i povišene razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Kombinacija slabo reguliranog lipidnog nivoa i hiperglikemije nepovoljno utječe na patogenezu ateroskleroze i povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih komplikacija. Terapija temeljena na inkretinskom sustavu skromno djeluje i na lipidni profil u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Metaanaliza iz 2015. godine je pokazala da terapija analogima GLP-1 receptora rezultira smanjenjem razine LDL kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida, ali ne utječe značajno na razinu HDL kolesterola u komparaciji s tradicionalnom antidijabetičkom terapijom ili placebom (48).

Mehanizmi kojima agonisti GLP-1 receptora povoljno utječu na dislipidemiju samo su djelomično poznati. Najvjerojatniji učinak potječe od smanjenja postprandijalnog porasta triglicerida i apolipoproteina B-48 koji su sastavni dijelovi hilomikrona. Akutna administracija GLP-1 odgađa pražnjenje želuca i usporava protok nutrijenata te inhibira sintezu i sekreciju lipoproteina nakon intraduodenalne dostave nutrijenata (49).

## 7.5. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA MASNU JETRU

Prekomjerno nakupljanje masti u hepatocitima u odsutnosti ili uz minimalno konzumiranje alkohola poznato je kao bezalkoholna masna bolest jetre (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) koja može progredirati do ciroze ili čak hepatocelularnog karcinoma. Povećanje lipogeneze prisutno u hiperglikemiji poveznica je između inzulinske rezistencije i NAFLD-a. Inzulinska rezistencija u pretilih osoba pospješuje oslobađanje slobodnih masnih kiselina (SMK) iz masnog tkiva i njihov dotok u jetru. Poremećen metabolizam SMK uzrokuje akumulaciju lipidnih kapljica u hepatocitima (36).

Šećerna bolest tipa 2 i nealkoholna masna bolest jetre često su udružena stanja koja dijele zajednički patofiziološki slijed: centralni adipozitet, inzulinsku rezistenciju, poremećeno odlaganje masti i aktivaciju upalne kaskade. Promjena životnih navika, odnosno gubitak na tjelesnoj težini dokazano može poboljšati ishode obje bolesti. Agonisti GLP-1R novi su pristup liječenju ta dva koegzistirajuća stanja, budući da imaju učinke na razinu glikemije i redukciju tjelesne težine (50).

Još uvijek nije sa sigurnošću poznato djeluje li GLP-1 direktno preko signalnog puta GLP-1R u jetri ili posredno zahvaljujući gubitku tjelesne mase inducirane lijekovima, smanjenju postotka glikiranog hemoglobina, promjenama u metabolizmu lipoproteina ili inzulinske osjetljivosti (51).

Metaanaliza iz 2021. godine pruža podatke o utjecaju GLP-1R agonista na jetrene enzime, količinu jetrene masti i metaboličke parametre u komparaciji sa standardnom terapijom ili placebo. Rezultati pokazuju značajno smanjenje u razinama jetrenih enzima, ALT-a, AST-a i GGT-a, iz čega se zaključuje da smanjuje upalno stanje jetre. Također, GLP-1R agonisti smanjuju nivo jetrene masti, HbA1c i triglicerida, kao i tjelesne težine. Kao što je prikazano i u životinjskim modelima, ova metaanaliza ukazuje na vjerojatnu redukciju udjela masti u jetri,



što rezultira nižim razinama slobodnih masnih kiselina i ugljikohidrata smanjujući tako metaboličko opterećenje jetre, što u konačnici ublažava oksidativni stres i ozljedu jetre. Za uzvrat smanjenje oksidativnog stresa ublažava upalnu kaskadu i razvoj fibroze. Smanjenje upalnih parametara sugerira poboljšanje upalnih promjena jetre. Biopsija jetre najbolji je način za procjenu upalnog stanja jetre. Učinkovitost primjene GLP-1RA u ovoj metaanalizi dokazana je i biopsijom. (50).

## 7.6. UTJECAJ TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA KRONIČNU BUBREŽNU BOLEST

Šećerna bolest tipa 2 značajan je faktor rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti, specifično dijabetičke nefropatije. Približno 50 % pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 će u svom životnom vijeku razviti bubrežnu bolest, a gotovo polovicu kroničnih bubrežnih bolesti uzrokuje dijabetes (52).

Dijagnoza dijabetičke nefropatije temelji se na nalazu albuminurije i/ili smanjenog eGFR-a u odsutnosti drugih primarnih bolesti bubrega. Tipična prezentacija bolesti uključuje dugotrajni dijabetes, retinopatiju, albuminuriju i progresivni pad eGFR-a. Stadij kronične bubrežne bolesti određuje se prema vrijednosti eGFR uz prisutnu albuminuriju, pa su tako prvi i drugi stadij definirani s eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a treći do peti s progresivno sve nižim vrijednostima. Stupanj albuminurije povezan je s rizikom od kardiovaskularnih bolesti, progresije kronične bubrežne bolesti i smrtnošću, a također doprinosi odluci o antihipertenzivnoj i antidijabetičkoj terapiji (53).

Provedene studije pokazuju renoprotektivno djelovanje GLP-1R agonista. Uočilo se da smanjuju razinu albuminurije, usporavaju pad eGFR, što značajno smanjuje gubitak funkcije bubrega.

Mehanizam protektivnog djelovanja agonista GLP-1R na bubrege nije još na sigurnošću poznat. Pretpostavlja se da mu doprinosi natriureza, smanjenje oksidativnog stresa, smanjenje upale i fibroze, kao i hemodinamski učinci. Alternativni mehanizmi uključuju neizravnu modifikaciju rizika kroz snižavanje razine glukoze u krvi, tjelesne težine i krvnog tlaka (52).

## 7.7. NEUROPROTEKTIVNI UČINCI TERAPIJE GLP-1 RECEPTOR AGONISTA

Autoradiografija s <sup>125</sup>I-označenim GLP-1 na uzorcima ljudskog tkiva otkrila je visoku koncentraciju GLP-1 receptora u centralnom živčanom sustavu što ukazuje na njegovu potencijalno važnu ulogu u funkcioniranju živčanog sustava. Preciznije, GLP-1R rasprostranjeni su širom periferije centralnog živčanog sustava uključujući hipokampus, neokorteks, hipotalamus, kralježničnu moždinu i cerebelum.

Posljednjih nekoliko godina otkriveno je nekoliko povoljnih učinaka agonista GLP-1 receptora na mozak. Smanjuju upalni odgovor u živčanom tkivu i povećavaju provođenje signala u stanicama, poboljšavaju sinaptičku transmisiju, sposobnost pamćenja i suzbijaju deficite u učenju (58).

GLP-1 ima važnu ulogu u rastu stanica, kontroli kronične upale i zaštiti od oksidativnog stresa. Kronična upala i poremećaji u signalnim putevima čimbenika rasta doprinose razvoju neurodegenerativnih bolesti poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Uporabom GLP-1 mimetika moguće je utjecati na navedene štetne događaje i poboljšati rast i regeneraciju stanica, sinaptičku aktivnost te smanjiti upalni odgovor i patološko nakupljanje proteina. Dosadašnja istraživanja, uključujući pretklinička i prva klinička istraživanja, pokazala su značajna poboljšanja u funkciji neurona i smanjenju simptoma ovih bolesti, pozitivan efekt na motoričke funkcije kod Parkinsonove te na kognitivne funkcije kod Alzheimerove bolesti. Ovi ohrabrujući rezultati pokazuju velik potencijal ove skupine lijekova kao terapije neurodegenerativnih bolesti (54).

## 7.8. PROTUUPALNI UČINCI

Upala je protektivni mehanizam u kojemu sudjeluju imunološki i vaskularni sustav te molekularni medijatori upale. Prekomjerna ili kronična upala dovodi do patoloških procesa koji mogu imati ulogu rizičnih faktora za nastanak raznih kroničnih bolesti. Neki od primjera takvih bolesti su dijabetes, ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativni poremećaji centralnog živčanog sustava, nealkoholni steatohepatitis, astma i nefropatija. GLP-1R agonisti osim svojih metaboličkih učinaka također pokazuju protuupalne učinke preko nekoliko molekularnih puteva u više različitih organa i tkiva (55).

Endogeni GLP-1 i analozi GLP-1R smanjuju stvaranje reaktivnih kisikovih radikala u endotelnim stanicama i makrofazima, smanjuju proizvodnju proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , interleukini 1 i 6 te smanjuju količinu međustaničnih adhezijskih molekula kao i razine C-reaktivnog proteina. Adiponektin, adipocitokin koji smanjuje inzulinsku rezistenciju, povećava se primjenom GLP-1 agonista (49).

## 8. NOVE SMJERNICE U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Američko udruženje za dijabetes (ADA) i Europsko društvo za istraživanje dijabetesa (EASD) objavili su 2022. godine nove preporuke za liječenje odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Nove smjernice naglašavaju važnost holističkog pristupa prema pacijentu prilikom odabira farmakološke terapije koji se ne fokusira isključivo na kontrolu glikemije, već i na smanjenje kardiovaskularnih i bubrežnih rizika, promjenu životnih navika i važnost socijalnih determinanta zdravlja.

Prilikom odabira farmakološke terapije stavlja se naglasak na protekciju organa kod osoba s povećanim rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, zatajenja srca ili kronične bubrežne bolesti. SGLT-2 inhibitori i GLP-1R agonisti pružili su značajan napredak u liječenju šećerne bolesti, ne samo kao sredstva za snižavanje šećera u krvi, već i zbog svojih kardioprotektivnih i renoprotektivnih učinaka. Unutar visokorizične skupine pacijenata ovi lijekovi preporučuju se neovisno o upotrebi metformina.

Također, promjene u načinu života izdvajaju se kao jedna od bitnijih stavki u regulaciji bolesti. Prije svega se to odnosi na kontrolu tjelesne težine, zatim fizičku aktivnost, pravilnu prehranu i spavanje. Modifikacija tjelesne težine za 5-15 % može dovesti do značajnog metaboličkog napretka ili čak imati modificirajući učinak na samu bolest dovodeći potencijalno do njene remisije. Osim toga, benefiti od smanjenja tjelesne težine protežu se i izvan kontrole same glikemije, pozitivno utječući na čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti i kvalitetu života.

Na kraju, neophodan dio je individualiziran pristup pacijentu u kojem se terapija prilagođava specifičnim potrebama svakog pacijenta. Uzimajući u obzir komorbiditete, kliničke karakteristike, prisutne komplikacije, socijalne uvjete i osobne preference, pristup liječenju postaje sveobuhvatan, osiguravajući tako da svaki pacijent dobije njegu koja je najprikladnija za njegovo stanje.

Očekivana ciljana vrijednost HbA1c za većinu pacijenata je 7 % ili manje u slučaju da nema opasnosti od razvoja hipoglikemija. Veće vrijednosti HbA1c toleriraju se kod starijih, s razvijenim komplikacijama.

Odabir lijekova za snižavanje razine glukoze u krvi trebao bi se temeljiti na individualnom profilu osobe sa šećernom bolesti tipa 2, uzimajući u obzir prisutnost komorbiditeta, rizik od nuspojava, osobne preference i specifične okolnosti. Općenito, metformin ostaje odabir prve linije terapije za kontrolu hiperglikemije kod većine osoba s dijabetesom, zahvaljujući njegovoj učinkovitosti u snižavanju razine glukoze u krvi, minimalnom riziku od hipoglikemija, neutralnom učinku na tjelesnu težinu i cjenovnoj pristupačnosti. Ukoliko je kod bolesnika kontraindicirana primjena ili prisutna netolerancija na metformin, potrebno je razmotriti lijekove iz drugih skupina antidijabetika. Odabir lijekova iz drugih skupina određuje se ravnotežom između njihove učinkovitosti, profila nuspojava i benefita. Ukoliko nisu postignuti zadovoljavajući glikemijski ciljevi, pristupa se intenzifikaciji terapije dodatkom komplementarnog lijeka. Sve se češće podupire proaktivni pristup, s ranim početkom kombinirane terapije sa što strožom kontrolom glikemija, posebice u pacijenata sa postotkom HbA1c većim od 1,5 % iznad ciljane vrijednosti.

Ovakve smjernice predstavljaju značajan pomak prema integriranijem i personaliziranijem pristupu liječenja dijabetesa, s fokusom na dugoročno zdravlje i bolju kontrolu komplikacija, a ne samo na kontrolu razine šećera u krvi (15).

## 9. ZAKLJUČAK

Uvidom u stručnu literaturu doznaje se o učincima analoga GLP-1 receptora na održavanje homeostaze glukoze kao primarne zadaće ove terapijske opcije te o dodatnim popratnim učincima koje ostvaruju na cijeli organizam zahvaljujući širokoj rasprostranjenosti GLP-1 receptora. Agonisti GLP-1R svoje učinke u liječenju šećerne bolesti tipa 2 ostvaruju preko molekularnih mehanizama koje dovode do pojačane sekrecije inzulina iz stanica gušterače. Stimulacija sekrecije inzulina ovisna je o razini glukoze u krvi, i za razliku od sekretagoga iz skupine derivata sulfonilureje nema povećanog rizika za nastanak hipoglikemija.

Usporavanjem pražnjenja želuca i smanjenjem apetita utječu na smanjeni unos hrane. Osim što posredno tim mehanizmom djeluju na bolju regulaciju glikemije, to je jedan od glavnih mehanizama kojim agonisti GLP-1 receptora djeluju na redukciju tjelesne težine. Zbog svoje prepoznate kardiovaskularne sigurnosti i protekcije unutarnjih organa, sve se češće nameću kao prvi terapijski izbor u liječenju šećerne bolesti i pratećih komplikacija. Njihova integracija u smjernice liječenja označava napredak u sveobuhvatnoj skrbi za pacijente.

Nastavak istraživanja i kontinuirano otkrivanje novih specifičnih učinaka agonista GLP-1R na organizam vodi prema ostvarivanju punog potencijala ove skupine lijekova ne samo u liječenju šećerne bolesti i njenih komplikacija nego i drugih, zasad nepoznatih indikacija iz šireg područja medicine.

## 10. ZAHVALE

Prije svega željela bih zahvaliti mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu, na pruženim savjetima, pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala svim članovima moje obitelji, mami Tomislavi, tati Jadranku, sestri Luciji i krznatom članu Kikiju na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom svih godina mojeg školovanja. Želim zahvaliti i mojem Domagoju i svim prijateljima na vjeri u moj uspjeh.

## 11. LITERATURA

1. Vrhovac B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Goyal R, Jialal I, Singhal M. Diabetes mellitus type 2 [Internet]. National Center for Biotechnology Information: StatPearls Publishing; 2023. dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
3. WHO. Classification of diabetes mellitus [Internet]. www.who.int. 2019. dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
4. Batičić L, Detel D, Varljen J, Pernjak Pugel E, Grčić A, Ivanović L. Diabetes mellitus and DPP IV/CD26 Inhibitors. *Medicina Fluminensis*. 2019;55(3):200–14. doi:10.21860/medflum2019\_221600
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10. izd. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2021. dostupno na: <https://www.diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes. 2023 [citirano 09. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
7. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, i sur. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(18):1343–50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801
8. Tuomilehto J, Wolf E. Primary Prevention of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1987;10(2):238–48. doi: 10.2337/diacare.10.2.238
9. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
10. Eriksson J, Lindström J, Valle T, Aunola S, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, i sur. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. *Diabetologia*. 1999;42(7):793–801. doi: 10.1007/s001250051229
11. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, i sur. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537–44. doi: 10.2337/diacare.20.4.537
12. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, i sur. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20–42. doi: 10.2337/dc24-S002
13. Michaelidou M, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Management of diabetes: Current concepts. *World J Diabetes*. 2023;14(4):396–411. doi: 10.4239/wjd.v14.i4.396

14. Dušek T, Kaštelan D, Novak A, Tripolski M. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 – racionalni pristup. Sv. 2, Bilten Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ. 2019.
15. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, i sur. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2
16. Raveendran A V. Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):31. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.31
17. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Beverly EA, Bruemmer D, Collins BS, i sur. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S77–110. doi: 10.2337/dc24-S005
18. Delevatti RS, Bracht CG, Lisboa SDC, Costa RR, Marson EC, Netto N, i sur. The Role of Aerobic Training Variables Progression on Glycemic Control of Patients with Type 2 Diabetes: a Systematic Review with Meta-analysis. *Sports Med Open*. 2019;5(1):22. doi: 10.1186/s40798-019-0194-z
19. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11–24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002
20. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2. *Liječnički vjesnik*. 2016;138(1-2)
21. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, i sur. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158–78. doi: 10.2337/dc24-S009
22. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, i sur. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):605–28. doi: 10.1038/nrneph.2017.123
23. Santos-Hernández M, Reimann F, Gribble FM. Cellular mechanisms of incretin hormone secretion. *J Mol Endocrinol*. 2024;72(4). doi: 10.1530/JME-23-0112
24. Gribble FM, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):226–37. doi: 10.1038/s41574-019-0168-8
25. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006;368(9548):1696–705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5
26. de Mello AH, Prá M, Cardoso LC, de Bona Schraiber R, Rezin GT. Incretin-based therapies for obesity treatment. *Metabolism*. 2015;64(9):967–81. doi: 10.1016/j.metabol.2015.05.012
27. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–57. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054



28. Chon S, Riveline JP, Blondeau B, Gautier JF. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells. *Diabetes Metab.* 2014;40(6):411–22. doi: 10.1016/j.diabet.2014.05.003
29. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(7):823–32. doi: 10.1016/j.bcp.2011.11.028
30. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
31. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
32. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00155
33. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007.;87(4):1409–39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006
34. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2303–12. doi: 10.2337/dc20-0498
35. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2024. dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
36. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharm Res.* 2022;39(6):1233–48. doi: 10.1007/s11095-022-03302-1
37. European Medicines Agency. Saxenda [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda>
38. European Medicines Agency. Wegovy [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>
39. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, i sur. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(11):989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
40. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, i sur. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci.* 2021;17(8):2050–68. doi: 10.7150/ijbs.59965
41. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Das SR, i sur. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2024.* *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S179–218. doi: 10.2337/dc24-S010
42. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetes therapies to treat type 2 diabetes. dostupno na: <https://www.fda.gov/media/135936/download>

43. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, i sur. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci.* 2021;17(8):2050–68. doi: 10.7150/ijbs.59965
44. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, i sur. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–86. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2
45. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, i sur. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
46. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, i sur. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
47. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, i sur. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(19):1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
48. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, i sur. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Lipid Profiles Among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2015;37(1):225-241.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.008
49. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849–70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
50. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep.* 2021;11(1):22063. doi: 10.1038/s41598-021-01663-y
51. Petit JM, Vergès B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD. *Diabetes Metab.* 2017;43:2S28–33. doi: 10.1016/S1262-3636(17)30070-8
52. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, 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):575–85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459
53. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2023.* *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S191–202. doi: 10.2337/dc23-S011
54. Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Front Neurosci.* 2022;16. doi:10.3389/fnins.2022.970925

55. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1–11. doi: 10.1155/2016/3094642
56. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, 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. doi: 10.1056/NEJMoa1411892
57. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, i sur. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12. doi: 10.3389/fendo.2021.721135

## 12. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i Prezime: Ana Peremin

Datum i mjesto rođenja: 3.7.1999., Koprivnica, Republika Hrvatska

### OBRAZOVANJE:

2018. - 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2014. - 2018. Gimnazija Ivana Zakmardija Dijankovečkoga, Križevci

2014. - 2018. Škola za strane jezike – Nika

2006. - 2014. Glazbena škola Alberta Štrige, Križevci

2006. - 2014. Osnovna škola Ljudevita Modeca, Križevci