

# UČINKOVITOST I SIGURNOST LIJEKOVA S DJELOVANJEM NA SUSTAV INKRETINA U TERAPIJI METABOLIČKIH BOLESTI

---

Škabić, Tulia-Maria

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:962701>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tulia-Maria Škabić

UČINKOVITOST I SIGURNOST LIJEKOVA S DJELOVANJEM NA SUSTAV  
INKRETINA U TERAPIJI METABOLIČKIH BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tulia-Maria Škabić

UČINKOVITOST I SIGURNOST LIJEKOVA S DJELOVANJEM NA SUSTAV  
INKRETINA U TERAPIJI METABOLIČKIH BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Kristina Pilipović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ 2024. u/na Zavodu za temeljnu i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Jasenka Mršić-Pelčić, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Anja Harej Hrkać, mag. biotech. in med.
3. Izv. prof. dr. sc. Tanja Čelić Črnac, dr. med.

Rad sadrži 41 stranica, 3 slike, 1 tablicu i 62 literaturna navoda

# Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....  | 1  |
| <b>2. SVRHA RADA</b> .....  | 2  |
| <b>3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU</b> .....   | 3  |
| 3.1. METABOLIČKE BOLESTI; PRETILOST I ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 .....                                  | 3  |
| 3.2. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA INKRETINSKOG SUSTAVA.....                                      | 5  |
| 3.2.1. SINTEZA I SEKRECIJA INKRETINA .....  | 6  |
| 3.2.2. BIOLOŠKA AKTIVNOST INKRETINA.....  | 7  |
| 3.3. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA SUSTAV INKRETINA .....   | 10 |
| 3.3.1. AGONISTI RECEPTORA ZA GLUKAGONU SLIČAN PEPTID-1 (GLP-1) .....                              | 10 |
| 3.3.2. NUSPOJAVE GLP-1 AGONISTA .....   | 13 |
| 3.3.3. INHIBITORI DIPEPTIDIL PEPTIDAZE 4 (DPP-4) .....  | 14 |
| 3.4. SIGURNOST I EFIKASNOST GLP-1 AGONISTA U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....                 | 15 |
| 3.4.1. SIGURNOST I PRIMJENA GLP-1 AGONISTA U OSOBA S DIJABETIČKOM KRONIČNOM BOLESTI BUBREGA ..... | 17 |
| 3.5. SIGURNOST I EFIKASNOST DPP-4 INHIBITORA U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....               | 18 |
| 3.5.1. EKSTRAGLIKEMIJSKI UČINCI DPP-4 INHIBITORA .....  | 19 |
| 3.6. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA SUSTAV INKRETINA U TERAPIJI PRETILOSTI.....                        | 19 |
| 4. RASPRAVA .....   | 22 |
| 5. ZAKLJUČCI .....  | 24 |
| <b>6. SAŽETAK</b> .....   | 26 |
| <b>6. SUMMARY</b> .....   | 27 |
| <b>7. LITERATURA</b> .....  | 28 |
| <b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....   | 36 |

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1

GIP – glukoza-ovisni inzulinotropni polipeptid

DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4

HDL – *high density lipoprotein*

PK – proprotein konvertaza

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

PKA – protein kinaza A

ATP – adenzin trifosfat

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

eGFR – *estimated glomerular filtration rate*

NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*

LEAD – *liraglutide effect and action in diabetes*

SUSTAIN – *semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes*

AWARD – *assessment of weekly administration of dulaglutide in diabetes*

SCALE – *satiety and clinical adiposity - liraglutide evidence in non-diabetic and diabetic subjects*

## 1. UVOD

Vodeći javnozdravstveni problem modernog ljudskog društva su kronične nezarazne bolesti i stanja u kojima metabolička disregulacija igra ključnu ulogu u patogenezi i napredovanju. Pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti su metabolički uzrokovane kronične nezarazne bolesti koje prevalencijom i incidencijom poprimaju pandemijske razmjere. Međutim, sve se više prepoznaje povezanost drugih bolesti, poput raka, kognitivnih poremećaja i respiratornih bolesti, s metaboličkom disregulacijom kao mogućim etiopatogenetskim čimbenikom. Loše životne navike, stres, smanjena fizička aktivnost, sjedilački način života, te lako dostupna, energetska bogata, a nutritivno siromašna hrana smatraju se glavnim faktorima rizika za razvoj prethodno navedenih stanja.

Patološke kliničke promjene koje se nalaze kod gotovo svih osoba koje boluju od neke metaboličke bolesti nazivaju se metaboličkim sindromom. Metabolički sindrom je stanje karakterizirano istovremenom prisutnošću glavnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a to su; povišena glukoza u plazmi natašte, abdominalna pretilost, povišeni krvni tlak, visoki serumski trigliceridi i niske razine lipoproteina visoke gustoće (eng. *high-density lipoproteins*, HDL). Metabolički sindrom smatra se stanjem kronične upale niske aktivnosti čiji je glavni pokretač inzulinska rezistencija.

Gotovo jednaka patofiziološka osnova metaboličkih bolesti omogućava i sličan terapijski pristup. Spasonosnim oružjem u liječenju ovih bolesti smatraju se lijekovi s djelovanjem na sustav inkretina. Inkretini su peptidni hormoni koje izlučuju enteroendokrine stanice želuca i tankog crijeva. Nakon unosa hrane inkretini se pojačano izlučuju i ostvaruju svoj fiziološki antidijabetogeni i anoreksični učinak. U metaboličkim bolestima je njihovo izlučivanje poremećeno te razine nakon obroka ostaju niske, stoga se terapijom baziranom na inkretinima nastoji nadomjestiti ili pojačati djelovanje endogenog inkretinskog sustava.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je na sistematičan i pregledan način prikazati najvažnija saznanja o učinkovitosti i sigurnosti lijekova s djelovanjem na sustav inkretina u liječenju metaboličkih bolesti uz kratak osvrt na fiziologiju i patofiziologiju inkretinskog sustava. Rad se temelji na presjeku dostupne, relevantne literature o endogenim inkretinima, farmakokinetici i farmakodinamici lijekova s djelovanjem na inkretinski sustav, te njihovom učinku u liječenju metaboličkih bolesti. Navedena skupina lijekova predstavlja najnoviji terapijski pristup koji daje novu nadu u borbi protiv bolesti suvremenog društva povezanih s metaboličkom disregulacijom.



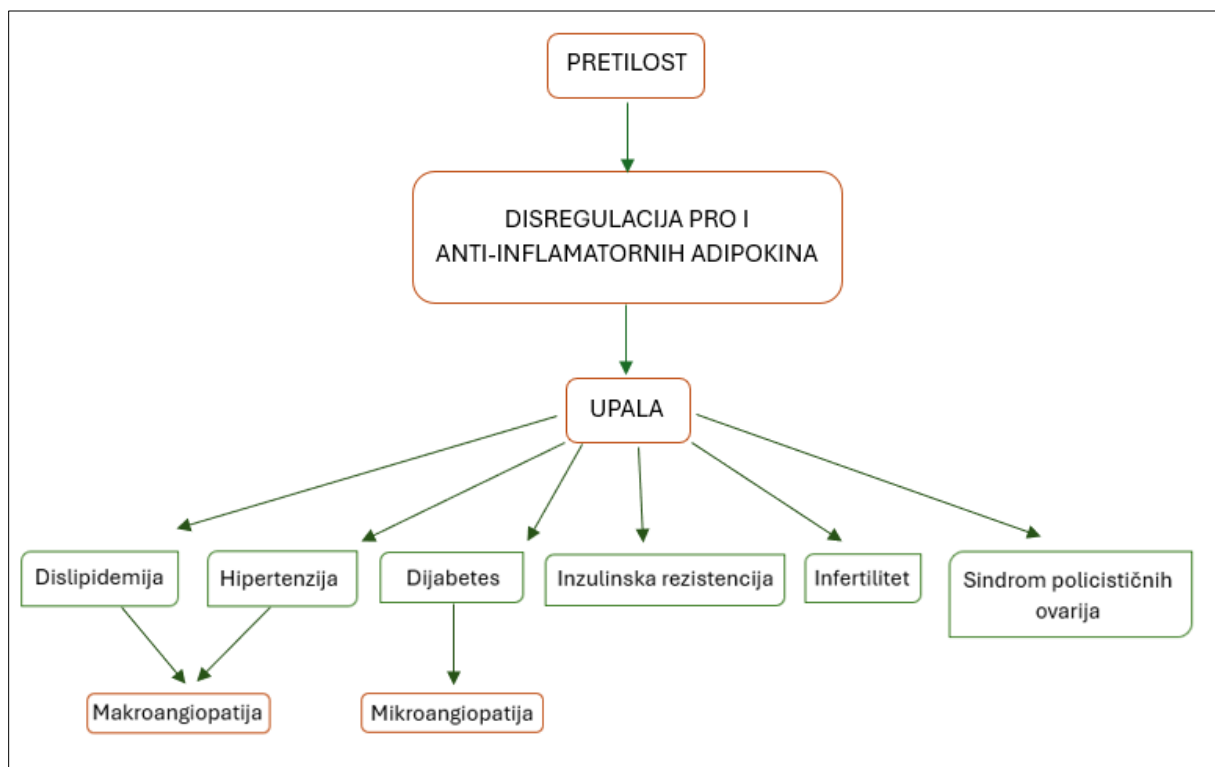
### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. METABOLIČKE BOLESTI; PRETILOST I ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prepoznala je pretilost kao jednu od deset vodećih prijetnji ljudskom zdravlju. Procjenjuje se da je u svijetu broj pretilih ljudi znatno veći od onih koji su pothranjeni. Pretilost nije samo stanje abnormalno povećanog udjela masnog tkiva u tijelu, već i pojačanog oslobađanja biološki aktivnih adipokina. Adipokini su citokini koji otpušteni u cirkulirajuću krv, a zahvaljujući svojim specifičnim receptorima na površini ciljnih stanica, djeluju kao klasični hormoni koji utječu na metabolizam tkiva i organa. Štoviše, adipokini mogu smanjiti inzulinsku osjetljivost tkiva, potaknuti upalne procese i razvoj kroničnih metaboličkih komplikacija u organizmu. Prema SZO, pretilost se definira kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masti koje predstavlja rizik za zdravlje. Nasuprot tome, Svjetska federacija za pretilost (eng. *world obesity federation*, WOF) proglasila je pretilost kroničnom, recidivirajućom progresivnom bolešću, stoga u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, jedanaeste revizije, postoji dijagnoza „pretilost zbog viška kalorija” (E66.0). (1) Pretilost je definirana postotakom tjelesne masti većim od 25% kod muškaraca i 30% kod žena te indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 30 kg/m<sup>2</sup>. Danas postoje različite metode za procjenu tjelesne mase, a one najpreciznije koriste se samo u istraživačke svrhe što uključuje primjenu magnetske rezonance, električne vodljivosti i električne bioimpedancije (2).

Do sada je otkriveno i opisano mnogo tvari koje izlučuju adipociti, a metabolički učinci tih tvari i njihov doprinos patogenezi metaboličkih bolesti neprestano se proučavaju. Hipertrigliceridemija, inzulinska rezistencija i nealkoholna masna bolest jetre čine najčešće kliničke poremećaje u pretilih osoba koji postupno dovode do razvoja dijabetesa, hipertenzije, sindroma policističnih jajnika (PCOS), bolesti koronarnih arterija i karcinoma. Istraživanja su pokazala da masno tkivo u fiziološki normalnim količinama pomaže u održavanju tjelesne homeostaze jer tvari koje luči masno tkivo kontroliraju metabolizam energije, lipida i

ugljikohidrata u tijelu i mogu modulirati aktivnost imunološkog sustava. U abnormalnim uvjetima, kao što je pretilost, masno tkivo više ne obavlja svoje hemostatske funkcije, što rezultira disregulacijom mehanizama uključenih u održavanje stabilnosti unutarnjeg okoliša i aktivacijom procesa koji su u osnovi razvoja brojnih metaboličkih poremećaja. Hipertrofični adipociti pokazuju proupalni potencijal, potiču otpornost na inzulin te sintetiziraju visoke razine proupalnih citokina, uključujući interleukin 1 beta (IL1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL6) i faktor nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ). (3, 4) Pretilost i s njom povezana disregulacija adipokina dovode do raznih metaboličkih poremećaja i kroničnih komplikacija u organizmu (slika 1).



Slika 1. Shematski prikaz potencijalnih metaboličkih poremećaja u pretilih osoba koji nastaju kao posljedica disregulacije inflamatornih adipokina.

Potaknuta, barem djelomično, porastom pretilosti, šećerna bolest tip 2 (ŠBT2) je postala je jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu i glavni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i njihovih komplikacija.4-6 te predstavlja globalni zdravstveni problem usko povezan s epidemijom pretilosti. Inzulinska rezistencija u ciljnim tkivima i relativni nedostatak

izlučivanja inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače glavna su obilježja ŠBT2 . Hiperplazija  $\beta$ -stanica i hiperinzulinemija kao odgovor na inzulinsku rezistenciju javljaju se u pretkliničkom razdoblju bolesti, a relativni manjak inzulina kao posljedica neuspjeha  $\beta$ -stanica da kompenziraju inzulinsku rezistenciju obilježje je progresije pretkliničkog oblika bolesti u klinički manifestni oblik (5). Okolinski čimbenici (pretilost, nezdrava prehrana i tjelesna neaktivnost) i genetski čimbenici zajedno doprinose višestrukim patofiziološkim poremećajima koji su odgovorni za poremećaj homeostaze glukoze u ŠBT2. Uz inzulinsku rezistenciju i poremećeno izlučivanje inzulina postoje i brojni drugi patofiziološki mehanizmi koji pridonose disregulaciji metabolizam glukoze. Upravo prethodno navedeni višestruki patogenetski poremećaji u podlozi bolesti čine farmakoterapiju ŠBT2 složenom i nerijetko zahtijevaju kombiniranu primjenu antidijabetika s ciljem održavanja normoglikemije. Nadalje, osobe koje boluju od tipa 2 šećerne bolesti su pod visokim rizikom za razvoj mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularnih komplikacija (kardiovaskularne komorbiditeti) koje se pravovremenom dijagnozom i adekvatnim liječenjem mogu spriječiti (6).

### 3.2. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA INKRETINSKOG SUSTAVA

Inkretini su crijevni hormoni koji potiču lučenje inzulina nakon uzimanja obroka. Dva najbolje proučena inkretina, inzulintropni polipeptid ovisan o glukozi (eng. *gastric inhibitory polypeptide*, GIP) i glukagonu sličan peptid-1 (eng. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), ostvaruju svoje inzulintropno djelovanje putem različitih receptora povezanih s G-proteinom visoko izraženim na beta stanicama gušterače. (7) GLP-1 i GIP receptori su također široko izraženi u stanicama drugih tkiva i organa gdje ostvaruju neizravno metaboličko djelovanje, stoga postoji značajan interes za identifikaciju ekstrapankreatičnog djelovanja hormona inkretina. (7,8)

Pojam inkretin uveden je 1932. godine kako bi se opisali spojevi koje proizvodi crijevna sluznica kao odgovor na unos hranjivih tvari, a koji su bili sposobni smanjiti razinu glukoze u krvi. GIP je 1970. godine otkrio John C. Brown kod pasa. Ovaj hormon je u početku nazvan

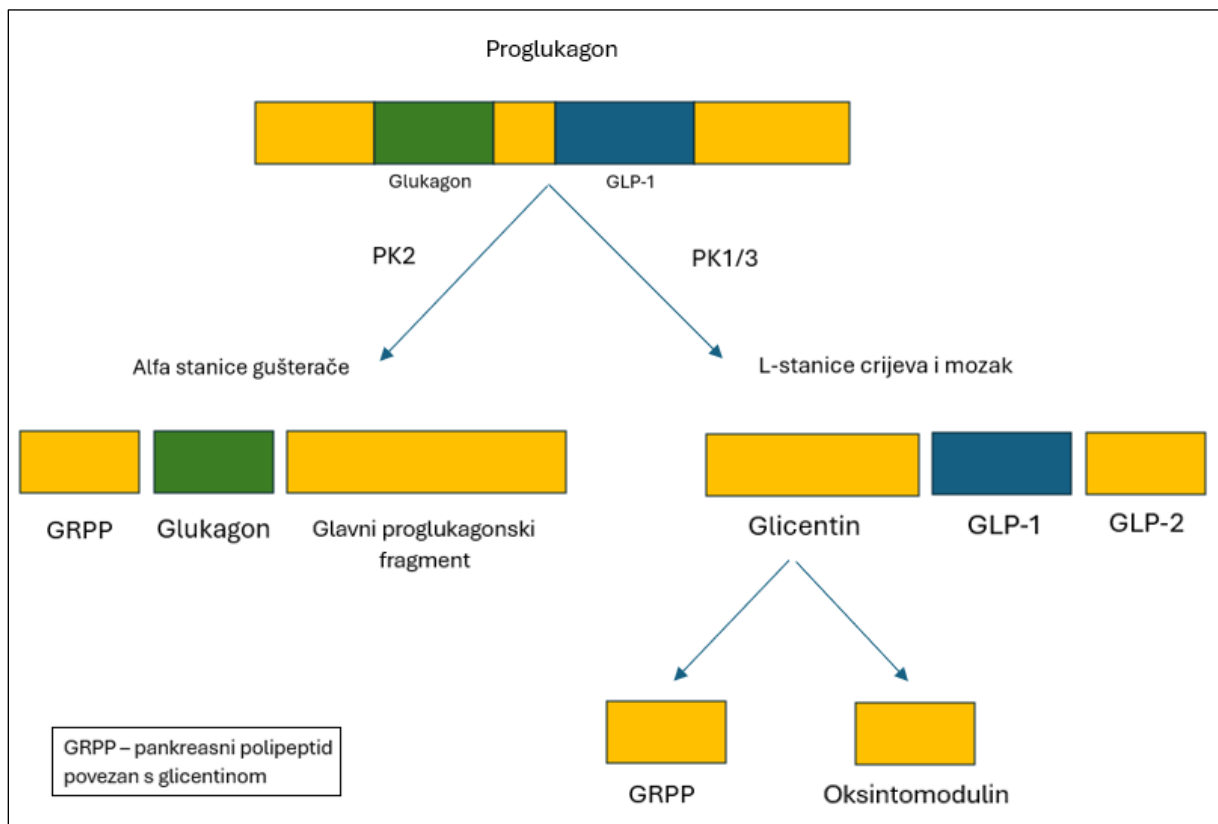
"želučani inhibicijski polipeptid" zbog svog inhibicijskog učinka na izlučivanje želučane kiseline. (9,10) Inzulinotropno djelovanje GIP-a u ljudi predstavljeno je tri godine kasnije, a akronim GIP je tada promijenjen u njegov sadašnji naziv – inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi. Istraživački napori u idućih nekoliko godina bili su usmjereni na ulogu GIP-a u patogenezi šećerne bolesti tip 2 i njegov potencijal za liječenje ove bolesti, a pojavili su se i dokazi da ovaj peptid nije jedini inkretin. Konačno, 1980-ih peptidi slični glukagonu (zvani GLP-1 i GLP-2) identificirani su kloniranjem gena za preproglukagon, koji je pokazao aktivnost otpuštanja inzulina. Daljnja istraživanja pokazala su da skraćeni GLP-1 pokazuje ne samo inzulinotropni učinak, već i inhibicijski učinak na izlučivanje glukagona. (11)

### 3.2.1. SINTEZA I SEKRECIJA INKRETINA

GLP-1 se sintetizira i izlučuje iz enteroendokrinih L stanica smještenih pretežito u tankom i debelom crijevu, no GLP-1 receptori izraženi su i u središnjem živčanom sustavu, prvenstveno u moždanom deblu. GCG gen kodira preproglukagon, koji se cijepa u proglukagon, protein koji prolazi kroz različitu posttranslacijsku obradu u određenim tipovima stanica, na temelju relativnih aktivnosti prohormonskih konvertaza 1/3 i 2 (PK1/3, PK2) (slika 2). Na taj način nastaju dva biološki aktivna oblika GLP-1 klasificirana kao amidirani GLP-1 i GLP-1 proširen glicinom. Konstantna bazalna sekrecija GLP-1 iz enteroendokrinih stanica se brzo povećava ingestijom hranjivih tvari, uključujući ugljikohidrate, masti i proteine. (12,13)

GIP je hormon kojeg sintetiziraju i izlučuju enteroendokrine K stanice smještene prvenstveno u duodenumu i proksimalnom jejunumu, no opažena je ekspresija ovog inkretina i u središnjem živčanom sustavu dominantno u području hipotalamusa. (14,15) Ovaj inkretin potječe od prekursora pro-peptida (pro-GIP), koji se posttranslacijski obrađuje pomoću proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 1 u oblik sastavljen od 42 aminokiseline. Otkrivena je i druga amidirana izoforma koji nastaje cijepanjem pro-GIP prohormonskom konvertazom 2 (PK2).

Obje izoforme vežu se na GIP receptor (GIPR), međutim, nagađa se da bi mogle imati posve različite farmakokinetičke profile. (16,17)



Slika 2. Shematski prikaz sinteze GLP-1 hormona iz prekursorske molekule proglukagona.

### 3.2.2. BIOLOŠKA AKTIVNOST INKRETINA

Glukoza je glavni nutrijent koji stimulira lučenje GIP-a i GLP-1, no i druge hranjive tvari, uključujući ugljikohidrate (saharoza, škrob), trigliceride, neke aminokiseline i proteine, također su odgovorne za povećanje razine inkretina. (18) Otprilike dvije trećine inzulinskog odgovora na oralno opterećenje glukozom rezultat je otpuštanja hormona inkretina, pri čemu i GIP i GLP-1 stimuliraju izlučivanje inzulina na način ovisan o glukozu. Svoj učinak ostvaruju tako što se vežu za svoje specifične receptore (GIPR i GLP-1R) koji pripadaju obitelji receptora povezanih s G-proteinom. Stimulacija GIPR i GLP-1R aktivira adenilat ciklazu i rezultira povećanjem intracelularnog cikličkog adenzin monofosfata (cAMP) što dovodi do aktivacije protein kinaze A (PKA) i cAMP-reguliranog faktora. Ova dva proteina reguliraju otpuštanje inzulina

stvaranjem ATP-a, zatvaranjem ATP-osjetljivih K<sup>+</sup> (KATP) kanala, depolarizacijom  $\beta$ -stanica, otvaranjem o naponu ovisnih Ca<sup>2+</sup> kanala, priljevom iona i povećanjem intracelularne koncentracije Ca<sup>2+</sup>, što pokreće egzocitozu inzulinskih granula. Ovaj mehanizam čini otprilike 70 % ukupne inzulotropne aktivnosti koju vrše oba inkretina. (19) Osim inzulotropne aktivnosti, hormoni inkretini utječu na  $\alpha$ -stanice gušterače i izlučivanje glukagona. Dokazi ukazuju da GIP stimulira oslobađanje glukagona, dok GLP-1 inhibira izlučivanje glukagona (osobito pri visokim koncentracijama glukoze). Rezultat glukagonostatskog učinka GLP-1 je smanjenje proizvodnje glukoze u jetri. (20) I GIP i GLP-1 inaktivirani su dipeptidil peptidazom 4 (DPP-4) koja pretvara aktivne oblike hormona u neaktivne, a koji se zatim izlučuju bubrezima. Inkretini prerađeni djelovanjem DPP-4 ne pokazuju inzulotropni učinak, međutim, nedavne studije upućuju da ti kraći oblici mogu imati neke dodatne biološke aktivnosti, te je dokazano da skraćeni oblici imaju kardioprotektivna svojstva. (21)

Strogo govoreći, djelovanje inkretina odnosi se na pojačano lučenje inzulina koje se događa nakon oralnog unosa glukoze dok prilikom intravenske infuzije glukoze taj učinak izostaje. Normalno, inzulinski odgovor povećava se dvostruko do trostruko nakon oralnog uzimanja te je to jedan od načina na koji se organizam nosi s ugljikohidratnim opterećenjem i jedan od ključnih mehanizama koji upravljaju tolerancijom glukoze. Razina glukoze u plazmi nakon oralnog unosa hrane ovisi ponajprije o brzini pražnjenja želuca, ali i o brzini probave i apsorpcije nutrijenata u tankome crijevu. Već pri prvom bolusnom pražnjenju želučanog sadržaja u duodenum dolazi do brze stimulacije izlučivanja GLP-1 i GIP-a, a potom se njihovo izlučivanje nastavlja brzinom koja je proporcionalna postupnom pražnjenju želučanog sadržaja. Na brzinu pražnjenja želuca mehanizmom povratne sprege utječu razni čimbenici gornjeg intestinalnog sustava kao što su dugi vago-vagalni refleksi, kratki intramuralni refleksi, kao i endokrini mehanizmi (kolecistokinin, sekretin, GLP-1, somatostatin). (8, 22)

Biološke funkcije GLP-1 i GIP-a su preklapajuće, no postoje i brojne razlike koje su sažeto navedene u tablici 1. (17, 23) Glavna razlika jest u učinkovitosti ovih dvaju hormona u osoba koje boluju od dijabetesu tipa 2, gdje GLP-1 zadržava svoju stimulirajuću aktivnost, dok je aktivnost GIP-a gotovo potpuno izgubljena iz još nedovoljno poznatih razloga. Jedno od objašnjenja je poremećena regulacija GIP receptora u šećernoj bolesti tip 2 što je potkrijepljeno studijama na životinjama. Kod ljudi je izglednije objašnjenje poremećaj na postreceptorskoj razini dok je ekspresija receptora nepromijenjena ili je promijenjena na sličan način za GLP-1 i GIP. (24)

Tablica 1. Učinci inkretinskih hormona

|  | GIP | GLP-1 |
|--|-----|-------|
| Proliferacija beta stanica                     | ↑↑  | ↑↑    |
| Sekrecija inzulina                             | ↑↑↑ | ↑↑↑   |
| Sekrecija glukagona                            | ↑↑  | ↓↓↓   |
| Sekrecija somatostatina                        | ↑↑  | ↑↑    |
| Apetit i unos hrane                            | →   | ↓↓    |
| Motilitet probavnog sustava                    | →   | ↓     |
| Tjelesna težina                                | →   | ↓↓    |
| Aktivnost eferentnog vagalnog živčanog sustava | →   | ↓↓    |
| Pražnjenje želuca                              | →   | ↓↓    |
| Protok krvi u mezenterijalnim krvnim žilama    | ↑   | →     |
| Protok krvi u potkožnom masnom tkivu           | ↑↑  | →     |
| Srčana frekvencija                             | ↑   | ↑↑    |
| Lipoliza u masnim stanicama                    | ↑↑  | →     |
| Resorpcija koštanog tkiva                      | ↓↓↓ | ↓     |
| Stvaranje koštanog tkiva                       | ↑   | →     |
| Sekrecija želučane kiseline                    | ↓   | ↓     |
| Proizvodnja glukoze u jetri                    | ↓   | ↓     |

Legenda: ↑ povišuje, ↑↑ umjereno povišuje, ↑↑↑ snažno povišuje, ↓ smanjuje, ↓↓ umjereno smanjuje, ↓↓↓ snažno smanjuje, → bez učinka

### 3.3. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA SUSTAV INKRETINA

#### 3.3.1. AGONISTI RECEPTORA ZA GLUKAGONU SLIČAN PEPTID-1 (GLP-1)

Prvi agonist GLP-1 receptora, eksenatid, uveden je na tržište 2005. godine. Lijek je razvijen iz peptida eksendina-4 koji je izoliran iz otrova otrovnog bradavičara, *Heloderma suspectum*. Zbog svoje strukturne sličnosti s nativnim GLP-1, eksenatid se može vezati na GLP-1 receptor i djelovati kao njegov visoko potentan agonist (slika 3). U odnosu na nativni GLP-1 degradacija eksenatida putem DPP-4 je smanjena. Eksenatid je indiciran kao dodatak prehrani i tjelovježbi u bolesnika s dijagnosticiranim dijabetesom tipa 2 u Sjedinjenim Američkim Državama i Europskoj uniji. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima, uključujući bazalni inzulin. Primijenjen parenteralno u obliku injekcija, vršne koncentracije postiže nakon 2 sata s trajanjem djelovanja do 10 sati. Konkretno, eksenatid je indiciran kao injekcija dva puta dnevno, primijenjena unutar 60 minuta prije uzimanja dva glavna obroka u danu. Kako bi se potencijalni rizik od hipoglikemije sveo na najmanju moguću mjeru, svaku injekciju treba dati u razmaku od najmanje 6 sati. U početku bi svi bolesnici trebali započeti s injekcijom od 5 µg kako bi se povećala podnošljivost. Nakon razdoblja od jednog mjeseca, pacijenti se mogu titrirati na dozu od 10 µg. U bolesnika koji ne podnose eksenatid zbog mučnine i povraćanja, uobičajenih nuspojava terapije eksenatidom, čini se da je doza od 5 µg također učinkovita u smanjenju ukupnog hemoglobina A1c (HbA1c). Formulacija eksenatida s dugotrajnim otpuštanjem tjedni je pripravak koji se primjenjuje u obliku praha (2 mg) koji se otopi neposredno prije ubrizgavanja. Kad se eksenatid dodaje već postojećoj terapiji derivatom sulfonilureje, doziranje oralnih hipoglikemika mora se smanjiti radi sprječavanja hipoglikemije. Dugodjelujući pripravak eksenatida pokazao se učinkovitijim u kontroli glikemije i smanjenju razine HbA1c. (25, 26)

Liraglutid, drugi agonist GLP-1 receptora, koristi se kao dodatak prehrani i tjelovježbi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2. Međutim, liraglutid se ne preporučuje kao lijek prve linije i ne



smije se koristiti kao monoterapija. Liraglutid ima 97 % homologije s nativnim GLP-1 i pokazuje veću sličnost od eksenatida (slika 3). Produljeni poluživot liraglutida od 12 sati posljedica je odgođene apsorpcije i značajne otpornosti na razgradnju DPP-4. (27) To je prvenstveno rezultat supstitucije masnih kiselina u strukturi koja rezultira vezanjem albumina, što produljuje trajanje djelovanja. (28) Stoga je liraglutid prikladan za primjenu jednom dnevno bez obzira na obroke. Nakon injekcije, liraglutid se veže na GLP-1 receptor i rezultira povećanjem izlučivanja inzulina i smanjenjem postprandijalnog glukagona. U usporedbi s eksenatidom, čini se da liraglutid ima veći učinak na smanjenje HbA1C, vjerojatno zbog duljeg poluživota i većeg učinka na koncentraciju glukoze natašte. (29) Liraglutid treba započeti s dozom od 0,6 mg jednom dnevno tijekom tjedan dana, a zatim titrirati do 1,2 mg dnevno. Ako doza od 1,2 mg ne postigne glikemijske ciljeve, doza se može dodatno povećati na 1,8 mg dnevno. Bolesnike treba upozoriti da je početna doza od 0,6 mg dnevno neučinkovita za kontrolu glikemije i da se započinje samo kako bi se maksimizirala tolerancija bolesnika na moguće gastrointestinalne učinke lijeka. U kliničkim ispitivanjima pokazano je da liraglutid smanjuje razine HbA1c za 0,8 – 1,5 %, uz gubitak težine od 0 do 3,2 kg. Najčešći štetni učinci su mučnina (28 %) i povraćanje (10 %). Liraglutid u dozi od 3 mg dnevno odobren je za mršavljenje. (27)

Albiglutid je humani dimer GLP-1 vezan za humani albumin. Indiciran je za liječenje dijabetesa tipa 2 kod pacijenata koji ne mogu postići ciljane glikemije. Slično eksenatidu primjenjuje se subkutanom injekcijom jednom tjedno, no nije prikladan kao lijek prve linije za terapiju. Poluvijek albiglutida je približno 5 dana, a uobičajena doza 30 mg. Terapeutske koncentracije albiglutida postižu se unutar 3-5 dana nakon početne primjene, a ravnotežne koncentracije postižu se nakon 28-35 dana nakon početne injekcije. Za bolesnike koji ne mogu postići ciljnu glikemiju, eskalacija doze s 30 mg tjedno na 50 mg tjedno je prikladna i rezultirala je poboljšanjem kontrole glikemije u kliničkim ispitivanjima. (27, 30, 31)

Dulaglutid se sastoji od dvije molekule analoga humanog GLP-1 koje su vezane za humani IgG4. Supstitucijom aminokiseline u molekuli GLP-1 postignuta je rezistencija na učinak DPP-4 i poluvijek od oko 5 dana. Primjenjuje se subkutanom injekcijom jednom tjedno. Ukoliko se primjenjuje kao monoterapija uobičajena doza je 0,75 mg koja se nakon četiri tjedna može povećati na 3 mg kako bi se postigli ciljevi glikemije. Kao dodatna terapija primjenjuje se u dozi od 1,5 mg koja se nakon četiri tjedna može povećati na 4,5 mg što je ujedno i maksimalna dopuštena doza. Terapijska koncentracija postiže se brže s dulaglutidom u usporedbi s drugim agonistima GLP-1 receptora koji se daju jednom tjedno, unutar 1-3 dana, dok se ravnotežna koncentracija postiže unutar 2-4 tjedna nakon primjene prve injekcije. Produljeno trajanje djelovanja dulaglutida posljedica je i veličine molekule čime se smanjuje bubrežni klirens. (27, 32)

Liksisenatid kratkodjelujući je agonist GLP-1 receptora s poluvijekom od 3 sata. Primjenjuje se jednom dnevno, supkutano, unutar sat vremena prije bilo kojeg glavnog obroka. Početna doza liksisenatida je 10 µg tijekom 14 dana nakon čega se povećava do doze održavanja od 20 µg. Osim kao monoterapija dostupan je i u fiksnoj kombinaciji s inzulinom glarginom. (27)

Semaglutid je agonist GLP-1 receptora dugog djelovanja. Primjenjuje se jednom tjednom supkutanom injekcijom. Početna doza je 0,25 µg koja se nakon četiri tjedna može povećati na 0,5 µg te nakon još četiri tjedna na 1 mg. Molekularna struktura semaglutida temeljena je strukturi liraglutida s dvije modifikacije čime je afinitet GLP-1 receptora za semaglutid trostruko smanjen u odnosu na liraglutid, no afinitet albumina višestruko povećan (slika 3). Postoji i peroralna formulacija lijeka kod koje je početna doza 3 mg na dan na prazan želudac u bilo koje doba dana, a potom se doza može povećati na 7 i 14 mg. (27, 33)



Slika 3. Shematski prikaz molekularne strukture nekih od agonista GLP-1 receptora i usporedba sa strukturom GLP-1 molekule.

### 3.3.2. NUSPOJAVE GLP-1 AGONISTA

Najčešće nuspojave agonista GLP-1 receptora su gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, distenzija i bol u abdomenu) koje su češće u početku liječenja i smanjuju se unutar nekoliko dana ili tjedana. Lijekovi ove skupine djeluju na motilitet želuca usporavajući njegovo pražnjenje stoga se ne preporučuju u osoba s gastroparezom. (34)

Razne kliničke studije utvrdile su povećan rizik od razvoja akutnog pankreatitisa u pacijenata koji uzimaju agoniste GLP-1 receptora, no kod većine tih ispitanika postojali su i drugi rizični čimbenici za razvoj navedenih stanja. Radi nekonzistentnosti podataka Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) i Europska agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*, EMA) nisu dale konačno mišljenje o uzročnoj povezanosti inkretinskih lijekova i pankreatitisa. Unatoč podacima koji ukazuju na sigurnost

ovih lijekova, u kliničkoj praksi oni nisu terapijska opcija u osoba s akutnim pankreatitisom i rakom gušterače, te se pankreatitis još uvijek smatra jednom od mogućih nuspojava. (35, 36)

Ispitivanja provedena na miševima su pokazala povezanost dugodjelujućih GLP-1 agonista i hiperplazije C stanica štitnjače, adenoma i medularnog karcinoma štitnjače, ali slični učinci nisu zabilježeni i kod ljudi. Kao mogući razlog tomu navodi se značajno veća razina GLP-1 receptora na C stanicama glodavaca nego na ljudskim C stanicama štitnjače. Unatoč tim saznanjima FDA je dala upozorenje i navela da ove lijekove treba izbjegavati u osoba s prethodno dijagnosticiranim medularnim karcinomom štitnjače i višestrukim endokrinim neoplazijama tipa 2A i 2B. (37, 38)

### 3.3.3. INHIBITORI DIPEPTIDIL PEPTIDAZE 4 (DPP-4)

Inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) su skupina antidijabetika koji poboljšavaju kontrolu glikemije tako što ograničavaju brzu razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP i time pojačavaju njihov antihiperglikemijski učinak čak 2 do 4 puta. Posljedično se povećava osjetljivost beta stanica na glukozu, što rezultira povećanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozu. Dolazi i do povećanja osjetljivosti alfa stanica na glukozu i prikladnije sekrecije glukagona s obzirom na njezinu koncentraciju. Različiti inhibitori DPP-4 stupaju u interakciju s različitim aktivnim mjestima na molekuli enzima stoga je predložena njihova podjela u tri različite klase. Klasu I čine saksagliptin i vildagliptin, klasu II alogliptin i linagliptin, a klasu III sitagliptin, anagliptin, gemigliptin i teneligliptin. To je skupina lijekova veoma dobrog sigurnosnog profila i podnošljivosti s relativno rijetkim nuspojavama. Lijekovi ove skupine primjenjuju se oralno, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima, te imaju neutralan učinak na tjelesnu masu. (39)

Sitagliptin snažno i visoko selektivno inhibira aktivnost DPP-4. Može se uzimati kao monoterapija, te u kombinaciji s inzulinskim sekretagogima ili inzulinom. Kod oralne primjene

uobičajena doza je 100 mg/dan, vršne koncentracije postiže za 1-4 h, a poluvijek eliminacije iznosi 12 h. To je najpropisivaniji lijek iz skupine DPP-4 inhibitora koji snižava razinu HbA1c za 0,5-1,0%, a u kombinaciji s metforminom i do 2,0%. (27, 40)

Vildagliptin se kao i sitagliptin može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima pri čemu dolazi do efikasnijeg snižavanja razine HbA1c. Ukoliko se uzima kao monoterapija, uobičajena doza je 50 mg 2 puta na dan, dok je u dvojnjoj terapiji sa sulfonilurejom preporučena doza 50 mg/dan ujutro. (27, 41)

Saksagliptin potentan je inhibitor DPP-4 odobren u obliku monoterapije i u kombinaciji s bigvanidima, sulfonilurejama, te glitazonima. Vršne koncentracije lijeka postižu se unutar 2 h nakon primjene, a poluvijek u plazmi je 3 h. Uobičajena doza je 5 mg/dan. (27, 42)

Linagliptin ima farmakokinetiku prednost u odnosu na ostale DPP-4 inhibitore s obzirom da se ne eliminira putem bubrega, toga je siguran za pacijente s bubrežnim zatajivanjem. Najčešće se primjenjuje u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom i poglitazonom, a preporučena doza lijeka je 5 mg/dan. (27, 43)

Alogliptin se poput ostalih inhibitora DPP-4 može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima. Lijek se uzima jednom dnevno u dozi od 25 mg. (27, 44)

#### 3.4. SIGURNOST I EFIKASNOST GLP-1 AGONISTA U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Lijekovi iz skupine GLP-1 agonista pokazuju snažnu do vrlo snažnu učinkovitost u snižavanju HbA1c postižući prosječno sniženje od 0,75% do 1,5%, bez značajnijeg rizika od razvoja hipoglikemije. Imaju povoljan učinak na glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju, no oni kratkodjelujući, poput eksenatida s trenutnim oslobađanjem i liksisenatida, pokazuju veću učinkovitost u snižavanju postprandijalne glikemije. Dugodjelujući GLP-1 agonisti pokazali su

se efikasnijima u snižavanju glikemije natašte te u postizanju ciljnih vrijednosti HbA1c od 7 % u udjelu liječenih. (44)

Učinkovitost i sigurnost eksenatida u terapiji bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 procijenjena je u 30-tjednoj kliničkoj studiji pod nazivom AMIGO (engl. *AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes*). AMIGO je bila trostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u kojoj su pacijenti liječeni eksenatidom postigli ciljne vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebo skupinom. Skupina koja je uzimala eksenatid imala je i niže vrijednosti glukoze u krvi natašte za 0,6 mmol/L, te manju tjelesnu težinu s prosječnim gubitkom od 2 kg. Kod onih koji su uzimali lijek 3,5 godina došlo je i do poboljšanja lipidnog profila, konkretno do smanjenja triglicerida (12 %), LDL-K (6 %) i povećanja HDL-K (24 %). (45)

Studija LEAD (engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) provedena je kako bi se ispitala sigurnost i efikasnost liraglutida u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, a kod kojih se promjenom životnog stila i oralnim antidijabeticima nije uspjela postići adekvatna kontrola glikemije. Studija LEAD sastojala se od 6 randomiziranih kliničkih ispitivanja s 4456 ispitanika iz 40 različitih zemalja. LEAD 2 je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojemu je liraglutid uspoređivan s placebo i glimepiridom. Kontrola glikemije postignuta u skupini ispitanika koji su uzimali liraglutid bila je bolja nego kod skupine koja je uzimala placebo te jednaka skupini koja je uzimala glimepirid. Smanjenje glukoze u plazmi natašte i postprandijalno sniženje bilo je jednako kod liraglutida i glimepirida te značajno veće nego kod placebo skupine, no smanjenje tjelesne težine bilo je najveće u skupini ispitanika liječenih liraglutidom. (46, 47)

Za procjenu sigurnosti i učinkovitosti semaglutida u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 provedena je SUSTAIN studija (engl. *Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*). SUSTAIN 1 ispitivanje pokazalo je značajno smanjenje HbA1c od 1,55 % u skupini ispitanika liječenih semaglutidom u odnosu na placebo skupinu. Smanjenje tjelesne

težine, u onih koji su uzimali semaglutid, pokazalo se dozno ovisnim. Ispitanici koji su uzimali 1 mg semaglutida imali su prosječan gubitak tjelesne težine od 4,5 kg, a kod onih kod kojih je doza bila 0,5 mg prosječan gubitak bio je 3,7 kg. (48) SUSTAIN 2 ispitivanjem uspoređena je učinkovitost semaglutida i sitagliptina u snižavanju razine HbA1c i smanjenju tjelesne težine, a rezultati su ukazali na to da je semaglutid supkutano jednom tjedno efikasniji od sitagliptina. SUSTAIN 3 ispitivanjem uspoređena je učinkovitost semaglutida i eksenatida s produljenim oslobađanjem, te se semaglutid pokazao superiornijim u snižavanju vrijednosti HbA1c i tjelesne težine u odnosu na eksenatid. (49)

Studija AWARD (engl. *Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes-2*) uspoređivala je učinkovitost dulaglutida s učinkovitošću metformina, inzulina glargina, semaglutida i eksenatida u snižavanju vrijednosti HbA1c i smanjenju tjelesne težine te se dulaglutid pokazao efikasnijim. Uspoređivala se i učinkovitost dulaglutida i liraglutida, te je u ispitanika liječenih dulaglutidom došlo do neznatno većeg sniženja početne vrijednosti HbA1c, dok je smanjenje tjelesne težine bilo manje u odnosu na ispitanike koji su uzimali liraglutid. (50)

Klinička studija “*GetGoal programme*” uključivala je 11 randomiziranih ispitivanja za procjenu sigurnosti i učinkovitosti liksisenatida. Rezultati ispitivanja pokazali su ne-inferiornost liksisenatida u odnosu na eksenatid u snižavanju početne vrijednosti HbA1c i gubitku tjelesne težine, no u skupini ispitanika koji su uzimali liksisenatid zabilježena je manja incidencija neželjenih nuspojava. (51)

#### 3.4.1. SIGURNOST I PRIMJENA GLP-1 AGONISTA U OSOBA S DIJABETIČKOM KRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

Dijabetes je vodeći uzrok kronične bolesti bubrega te 20-30 % bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ima umjereno do teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), stoga su kontinuirana procjena bubrežne funkcije i pravilno doziranje lijekova neophodni za povoljan

ishod ovih pacijenata. Obje dostupne formulacije eksenatida ne bi se trebale koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ( $eGFR=15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) i završnom fazom bubrežne bolesti ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), a eksenatid s produljenim oslobađanjem treba koristiti s oprezom u bolesnika s  $eGFR$  u rasponu od 30 do 50  $\text{mL/min/1,73 m}^2$ . Liraglutid se može sigurno koristiti u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega ( $eGFR = 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) dok se kod teškog oštećenja bubrega ( $eGFR = 15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) i završnog stadija bubrežne bolesti ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) radi ograničenosti podataka, liraglutid treba koristiti s oprezom. Liksisenatid treba izbjegavati u bolesnika sa završnom fazom bubrežne bolesti ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), a u onih s teškim ( $eGFR = 15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) i umjerenim ( $eGFR = 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) oštećenjem bubrega, radi nedostatnog kliničkog iskustva, treba se oprezno primjenjivati te je nužno pomno praćenje i procjena bubrežne funkcije. Dulaglutid i albiglutid treba koristiti s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ( $eGFR = 15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) i terminalnim stadijem bubrežne bolesti ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Semaglutid se ne preporuča u terminalnom stadiju bubrežne bolesti ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), dok se u ostalim stadijima smatra sigurnim jer ne dolazi do promjene u njegovoj farmakokinetici. (52, 53, 54)

### 3.5. SIGURNOST I EFIKASNOST DPP-4 INHIBITORA U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Trenutno dostupni pripravci ove skupine lijekova veoma su učinkoviti, te inhibiraju 80-90 % aktivnosti DPP-4 enzima što dovodi do 2-4 puta veće koncentracije GLP-1 hormona u plazmi. Njihova bioraspoloživost je vrlo dobra kao i farmakodinamičke i farmakokinetičke karakteristike što omogućava njihovu primjenu jednom dnevno (jedino se vildagliptin dozira dva puta dnevno). Efikasnost ovih lijekova u snižavanju vrijednosti HbA1c iznosi 0,5-1 % što je usporedivo s učinkovitošću metformina ili pioglitazona. Relativno rijetke nuspojave, dobra podnošljivost, te izostanak interakcija s drugim antidijabetičkim lijekovima i preostalim



najčešće korištenim, skupinama lijekova (antihipertenzivi, hipolipemici, diuretici, antikoagulantni lijekovi) odgovorni su za veoma dobar sigurnosni profil ove skupine lijekova. Nemaju utjecaj na bubrežnu dijabetičku bolest i srčano zatajivanje, stoga nije potrebna prilagodba doze ovih lijekova u pacijenata s navedenim bolestima. (55, 56)

Inhibitori DPP-4 su najčešće indicirani kao dodatna terapija u bolesnika kod kojih metforminom kao monoterapijom nisu postignute ciljne glikemijske vrijednosti. Dodatkom inhibitora DPP-4 znatno veći postotak takvih bolesnika dostigne optimalnu razinu HbA1c u plazmi (HbA1c <7,0 %). Kod pacijenata koji ne podnose metformin ili je on kontraindiciran, DPP-4 inhibitori se mogu kombinirati sa SGLT-2 inhibitorima. U kombinaciji s inzulinom rezultiraju dodatnim sniženjem vrijednosti HbA1c za 0,5-0,7 %, te nižom stopom hipoglikemijskih epizoda. (57, 58)

### 3.5.1. EKSTRAGLIKEMIJSKI UČINCI DPP-4 INHIBITORA

DPP-4 inhibitori pokazuju učinak na lipidni profil smanjujući razinu ukupnog kolesterola za 0,18 mmol/L, te smanjenjem postprandijalnog porasta triglicerida i apolipoproteina-B. Brojna klinička ispitivanja na različitim mišjim modelima dokazala su povoljan učinak DPP-4 inhibitora na steatozu jetre i steatohepatitis, usporavajući ili sprječavajući njihov nastanak. Istraživanjima je dokazano da DPP-4 inhibitori imaju antiinflamatorni učinak u masnom tkivu, te da smanjuju inzulinsku rezistenciju masnih stanica. (58, 59)

### 3.6. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA SUSTAV INKRETINA U TERAPIJI PRETILOSTI

Agonisti GLP-1 receptora dokazano smanjuju unos hrane i tjelesnu težinu u pacijenata koji boluju od tipa 2 šećerne bolesti. Brojne su studije ispitivale učinak GLP-1 agonista na tjelesnu težinu u pretilih osoba (sa ili bez dijabetesa), a njihovi rezultati ukazali su na nedvojbeno povoljan učinak ove skupine lijekova u osoba prekomjerne tjelesne težine. Osim smanjenjem indeksa tjelesne mase, njihova primjena rezultirala je i manjim opsegom struka, vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka i razinama triglicerida. Unatoč tomu što svi agonisti GLP-1 receptora,

u manjoj ili većoj mjeri, dovode do gubitka tjelesne težine jedino je liraglutid u dozi od 3 mg odobren od Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) za liječenje pretilosti. U istraživanju koje je ispitalo učinak dvije različite doze liraglutida (1,8 mg i 3,0 mg) na apetit i gubitak tjelesne težine, zamijećeno je značajno kašnjenje pražnjenja želuca od 1h nakon primjene liraglutida u dozi od 3 mg u odnosu na liraglutid u dozi od 1,8 mg. (60, 61)

Liraglutid indiciran je kao dodatak niskokaloričnoj dijeti s energetske deficitom i povećanoj fizičkoj aktivnosti u bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (pretilost) ili  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2, hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu). Lijek se primjenjuje supkutano, jednom dnevno (u bilo koje doba dana, neovisno o obroku) u početnoj dozi od 0,6 mg koja se u naredna 4 tjedna postupno povećava (svaki tjedan za 0,6 mg) do doze održavanja od 3 mg. (60)

Liraglutid je lijek veoma dobre podnošljivosti, a najčešće nuspojave su mučnina, konstipacija, povraćanje i proljev. Uočen je i blagi kronotropni učinak liraglutida posredovan GLP-1 receptorima u sinoatrijalnom čvoru srca koji rezultira povećanjem srčane frekvencije za 2-4 otkucaja/min. U osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 i uzimaju druge antidijabetičke lijekove potrebna je prilagodba njihove doze radi smanjenja rizika od hipoglikemijskih epizoda. (61)

Velika SCALE studija (engl. *Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in Non-Diabetic and Diabetic Subjects*) provedena je u sklopu kliničkog razvojnog programa faze IIIa za ispitivanje sigurnosti i učinkovitosti liraglutida u dozi od 3,0 mg u kontroli tjelesne težine. Studija obuhvaća četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena na više od 5000 ispitanika. Prosječni gubitak tjelesne težine kod ispitanika koji su

uzimali liraglutid u dozi od 3,0 mg iznosio je 8 kg (postotak smanjenja tjelesne težine od 8 %), a nakon prekida liječenja zabilježen je ponovni dobitak na tjelesnoj težini. Nadalje, uočeno je da gubitak tjelesne težine za više od 10 % smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i nealkoholnog steatohepatitisa. U skupini ispitanika s predijabetesom liraglutid je smanjio rizik od nastanka šećerne bolesti tipa 2 za 80 % u odnosu na placebo skupinu. Navedena ispitivanja potvrdila su povoljan učinak liraglutida na apetit i tjelesnu težinu, različite kardio-metaboličke parametre i smanjenje rizika od nastanka dijabetesa u osoba s pretilošću i predijabetesom. (62)

## 4. RASPRAVA

Pretilost je kronična bolest koja se definira kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva u organizmu što dokazano povećava rizik za razvoj drugih patoloških stanja poput šećerne bolesti tip 2, kardiovaskularnih bolesti, bolesti žučnog mjehura, nealkoholne masne bolesti jetre, osteoartritisa, te raznih zloćudnih bolesti. U veoma kratkom vremenu pretilost i njezini komorbiditeti postali su velik medicinski i ekonomski teret za globalno društvo. Premda neće sve osobe s pretilošću razviti s njom povezane komplikacije, u osoba koje boluju od šećerne bolesti tip 2 koegzistencija pretilosti nedvojbeno pridonosi razvoju drugih metaboličkih poremećaja i bolesti koje su odgovorne za visok mortalitet ove skupine bolesnika.

Upravo iz tog razloga nametnula se potreba za razvojem antidijabetičkih lijekova koji će uz regulaciju glikemije dovesti i do regulacije tjelesne težine. Agonisti GLP-1 receptora primjer su takvih lijekova koji uz antidijabetičko djelovanje dovode do redukcije tjelesne težine, potencijalne zaštite beta stanica gušterače i imaju nizak rizik od razvoja hipoglikemije. Djelovanje ove skupine lijekova karakterizirano je i pozitivnim učincima na kardiovaskularni sustav (smanjenje sistoličkog krvnog tlaka i razine lipida u plazmi), stoga njihova primjena u pretilih osoba može značajno pridonijeti smanjenju kardiovaskularnih incidenata i mortaliteta.

DPP-4 inhibitori, poput agonista GLP-1 receptora, uz antidijabetičko djelovanje pokazuju brojne pozitivne učinke u raznim organima i tkivima u kojima su eksprimirani GLP-1 receptori. Istraživanjima je dokazano njihovo citoprotektivno djelovanje u jetri, bubrezima, srcu, mrežnici i živčanom sustavu čime bi mogli pridonijeti smanjenju incidencije dijabetičkih komplikacija u navedenim organima. Nedugo nakon razvoja inhibitori DPP-4 postali su široko prihvaćeni radi njihove dobre učinkovitosti, rijetkih nuspojava, te niskog rizika od hipoglikemije.

Agonisti GLP-1 receptora imaju prednost u odnosu na DPP-4 inhibitore radi toga što mogu dostići supratrapijske razine u organizmu, iznad onih koje su biološki moguće za endogeni

GLP-1. Osim toga, GLP-1 agonisti pokazali su se učinkovitijima u smanjenju HbA1c i imaju popratne pozitivne učinke poput usporavanja pražnjenja želuca i smanjenja apetita što dovodi do smanjenog unosa hrane i umjerenog gubitka težine. Prednost DPP-4 inhibitora je u tome što su dostupni u formulaciji za oralnu primjenu, dok se GLP-1 agonisti primjenjuju isključivo parenteralno, kao supkutane injekcije.

Trenutno se razvijaju nove skupine lijekova koje uključuju dvostruke i trostruke agoniste inkretinskih receptora kojima se nastoji postići bolja kontrola glukoze u krvi natašte, izraženije smanjenje apetita i unosa hrane. Do sada odobreni lijekovi u terapiji pretilosti imaju veoma varijabilan odgovor na gubitak i održavanje tjelesne težine uz brojne nuspojave, zbog kojih je prekid terapije neizbježan. Stoga bi se buduća istraživanja trebala usredotočiti na razumijevanje interakcija između crijevnih hormona i živčanog sustava, endokrinih stanica, genetske pozadine, sastava i unosa hrane kako bi se ustanovilo na koji način i uolikoj mjeri oni utječu na individualni terapijski odgovor u liječenju pretilosti i povezanih kardiometaboličkih poremećaja.

## 5. ZAKLJUČCI

Prevalencija pretilosti i šećerne bolesti tip 2 te s njima povezanih metaboličkih poremećaja raste alarmantnom brzinom. Navedena stanja su vodeći uzrok prerane smrti među kroničnim nezaraznim bolestima te čine velik javnozdravstveni problem na globalnoj razini. Etiopatogeneza ovih bolesti je veoma složena te uključuje brojne različite čimbenike i patofiziološke mehanizme od kojih su mnogi još nedovoljno istraženi ili neidentificirani.

Terapija bazirana na inkretinima čini velik napredak u liječenju metaboličkih bolesti. Predstavnicima skupine lijekova s djelovanjem na sustav inkretina su agonisti GLP-1 receptora i inhibitori DPP-4 enzima. Njihova sposobnost regulacije glikemije s niskim rizikom od hipoglikemije, stimulacija proliferacije beta stanica te pozitivan ili neutralan učinak na redukciju tjelesne težine čine ih jedinstvenim sredstvima s potencijalnim učinkom na progresiju bolesti. Dodatna prednost ovih lijekova je njihov pozitivan učinak na metabolizam lipida, nealkoholnu masnu bolest jetre, krvni tlak te općenito čimbenike kardiovaskularnog rizika.

Agonisti GLP-1 receptora kratkog djelovanja (eksenatid i liksisenatid) imaju dominantan učinak na postprandijalnu razinu glukoze, dok oni dugog djelovanja (liraglutid, eksenatid produženog djelovanja, albiglutid i dulaglutid) izraženije djeluju na razinu glukoze natašte. U odnosu na DPP-4 inhibitore, dovode i do umjerenog smanjenja tjelesne težine i izraženije redukcije HbA1c (smanjenje za 1,0-1,5 %). Dulaglutid, liraglutid i semaglutid pokazuju povoljan učinak na kardiovaskularni sustav, dok je učinak liksisenatida i eksenatida u tom pogledu neutralan. Svi lijekovi imaju neutralan utjecaj na srčano zatajivanje, a liraglutid, semaglutid i dulaglutid pokazali su potencijalni benefit u bolesnika s dijabetičkom bubrežnom bolesti. Učinak DPP-4 inhibitora na tjelesnu masu, srčano zatajivanje i dijabetičku bubrežnu bolest je neutralan, a učinak na redukciju HbA1c umjeren (0,5-1,0 %).

Među GLP-1 agonistima, liraglutid u maksimalnoj dozi od 3 mg pokazao se najučinkovitijim u redukciji tjelesne težine kod pretilih osoba sa ili bez šećerne bolesti tip 2. Međutim, učinak liraglutida kod pretilih osoba je individualan te nakon prestanka liječenja kod većine bolesnika dolazi do ponovnog povećanja tjelesne težine. Radi prethodno navedenog barijatrijska kirurgija ostaje i dalje najučinkovitiji i najodrživiji način liječenja pretilosti.

Dominantne nuspojave inkretinskih lijekova zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon uvođenja u terapiju su gastrointestinalne. Tijekom ispitivanja njihove sigurnosti i efikasnosti uočena je veća pojavnost pankreatitisa i s njim povezanog karcinoma gušterače, no daljnje studije nisu uspjele dokazati povezanost inkretinskih lijekova i navedenih stanja. Unatoč tome, lijekovi s djelovanjem na sustav inkretina kratkog su vijeka na tržištu stoga njihovi nedostaci i dugoročne nuspojave možda još nisu uspjeli doći do izražaja.

## 6. SAŽETAK

Pretilost, dijabetes, dislipidemija i s njima povezane kardiovaskularne bolesti su metabolički uzrokovane kronične nezarazne bolesti koje prevalencijom i incidencijom poprimaju pandemijske razmjere te čine velik zdravstveni i ekonomski teret na globalnoj razini. Gotovo jednaka patofiziološka osnova navedenih poremećaja omogućava i sličan terapijski pristup, a spasonosnim oružjem u njihovom liječenju smatraju se lijekovi s djelovanjem na sustav inkretina. Predstavnici skupine lijekova s djelovanjem na sustav inkretina su agonisti GLP-1 receptora i inhibitori DPP-4 enzima. Jedinstvena su skupina lijekova među trenutno dostupnim antidijabeticima jer osim regulacije glikemije djeluju protektivno na beta stanice gušterače potičući njihovu proliferaciju, veoma su dobrog sigurnosnog profila s rijetkim nuspojavama i malim rizikom od hipoglikemije te dovode do redukcije tjelesne težine ili su u tom smislu neutralnog učinka. Dodatna prednost ove skupine lijekova je njihov potencijalan kardioprotektivan, hepatoprotektivan, neuroprotektivan i nefroprotektivan učinak koji može smanjiti incidenciju komorbiditeta u pretilih osoba i onih koje boluju od šećerne bolesti tip 2. Najčešće nuspojave inkretinskih lijekova su gastrointestinalne koje su izraženije na početku liječenja i smanjuju se unutar nekoliko dana ili tjedana. Zabrinjavajuća nuspojava zabilježena tijekom kliničkih ispitivanja i u kliničkoj praksi je akutni pankreatitis i karcinom gušterače, no daljnje studije nisu dokazale uzročnu povezanost inkretinskih lijekova i navedenih stanja. Prilikom razmatranja sigurnosti i štetnosti ovih lijekova treba uzeti u obzir njihov kratak vijek na tržištu tijekom kojeg nisu mogli doći do izražaja sve njihove prednosti i nedostaci.

Ključne riječi: inkretini, GLP-1, glukagonu sličan peptid, GIP, glukoza-ovisni inzulinotropni polipeptid, DPP-IV, dipeptidil peptidaza, šećerna bolest tip 2, pretilost, nealkoholna masna bolest jetre, agonisti GLP-1 receptora, inhibitori DPP-4



## 6. SUMMARY

Obesity, diabetes, dyslipidemia and related cardiovascular diseases are metabolically caused chronic non-communicable diseases that are reaching pandemic proportions due to their prevalence and incidence and constitute a major health and economic burden on a global scale. The almost identical pathophysiological basis of the mentioned disorders enables a similar therapeutic approach, and drugs with an effect on the incretin system are considered a life-saving weapon in their treatment. Representatives of the group of drugs with an effect on the incretin system are GLP-1 receptor agonists and DPP-IV enzyme inhibitors. They are a unique group of drugs among currently available antidiabetics because, in addition to regulating glycemia, they have a protective effect on beta cells of the pancreas by stimulating their proliferation, they have a very good safety profile with rare side effects and a low risk of hypoglycemia, and they lead to weight loss or have a neutral effect in this sense. An additional advantage of this group of drugs is their potential cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective and nephroprotective effect, which can reduce the incidence of comorbidities in obese people and those suffering from type 2 diabetes. The most common side effects of incretin drugs are gastrointestinal, which are more pronounced at the beginning of treatment and decrease within several days or weeks. A worrisome side effect recorded during clinical trials and in clinical practice is acute pancreatitis and pancreatic cancer, but further studies did not prove a causal connection between incretin drugs and the mentioned condition. When considering the safety and harmfulness of these drugs, one should take into account their short life on the market, during which all their advantages and disadvantages could not come to the fore.

Key words: incretins, GLP-1, glucagon-like peptide, GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, DPP-IV, dipeptidyl peptidase, diabetes type 2, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors

## 7. LITERATURA

1. Bray, G.; Kim, K.; Wilding, J.P.H.; on behalf of the World Obesity Federation. (2017). Obesity: A chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes. Rev.*, 18, 715–723.
2. Bermúdez, V.; Rojas, M.; Salazar, J.; Añez, R.; Toledo, A.; Bello, L.; Apruzzese, V.; González, R.; Chacín, M.; Cabrera, M.; et al. (2015). Sensitivity and Specificity Improvement in Abdominal Obesity Diagnosis Using Cluster Analysis during Waist Circumference Cut-Off Point Selection. *J. Diabetes Res.*, 750265.
3. De Rosa, G.; Catena, G.; Gaudio, G.; D'Angelo, A.; Maffioli, P. (2020). Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients. *Cytokine*, 127, 154947.
4. Daniele, G.; Mendoza, R.G.; Winnier, D.; Fiorentino, T.V.; Pengou, Z.; Cornell, J.; Andreozzi, F.; Jenkinson, C.; Cersosimo, E.; Federici, M.; et al. (2013). The inflammatory status score including IL-6, TNF- $\alpha$ , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.*, 51, 123–131.
5. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. (2011). Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, 378:169–181.
6. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 15019.
7. Campbell, J. E., & Drucker, D. J. (2013). Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*, 17(6), 819–837.

8. Baggio, L.L.; Drucker, D.J. (2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132:2131–2157.
9. Rehfeld, J.F. (2018). The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front. Endocrinol.*, 9, 387.
10. Brown, J.C.; Mutt, V.; Pederson, R.A. (1970). Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J. Physiol.*, 209, 57–64.
11. Michałowska, J., Miller-Kasprzak, E., & Bogdański, P. (2021). Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic Disorders: The Clinical Perspective. *Nutrients*, 13(2), 351.
12. Marchetti, P., Lupi, R., Bugliani, M., Kirkpatrick, C. L., Sebastiani, G., Grieco, F. A., ... Dotta, F. (2012). A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets. *Diabetologia*, 55(12), 3262–3272.
13. Ayala, J. E., Bracy, D. P., James, F. D., Julien, B. M., Wasserman, D. H., & Drucker, D. J. (2009). The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Regulates Endogenous Glucose Production and Muscle Glucose Uptake Independent of Its Incretin Action. *Endocrinology*, 150(3), 1155–1164.
14. Fukami, A., Seino, Y., Ozaki, N., Yamamoto, M., Sugiyama, C., Sakamoto-Miura, E., Hayashi, Y. (2012). Ectopic Expression of GIP in Pancreatic  $\beta$ -Cells Maintains Enhanced Insulin Secretion in Mice With Complete Absence of Proglucagon-Derived Peptides. *Diabetes*, 62(2), 510–518.
15. Joo, E., Harada, N., Yamane, S., Fukushima, T., Taura, D., Iwasaki, K., ... Inagaki, N. (2017). Inhibition of Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor Signaling in Adipose Tissue Reduces Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in High-Fat Diet–Fed Mice. *Diabetes*, 66(4), 868–879.

16. Buur Nordskov Gabe, M., van der Velden, W. J. C., Smit, F. X., Smidt Gasbjerg, L., & Rosenkilde, M. M. (2019). Molecular interactions of full-length and truncated GIP peptides with the GIP receptor – a comprehensive review. *Peptides*, 170224.
17. Parker, H.E.; Reimann, F.; Gribble, F.M. (2020). Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev. Mol. Med.*, 12, e1.
18. Holst, J.J.; Gromada, J. (2004). Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Metab.*, 287, E199–E206.
19. Nauck, M.A.; Meier, J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018, 20, 5–21.
20. Seino, Y.; Fukushima, M.; Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences: Similarities and Differences of GIP and GLP-1. *J. Diabetes Investig.*, 1, 8–23.
21. Tasyurek, H.M.; Altunbas, H.A.; Balci, M.K.; Sanlioglu, S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* 2014, 30, 354–371.
22. Nauck, M.A.; Meier, J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016, 4, 525–536.
23. Vilsbøll, T., Krarup, T., Madsbad, S., & Holst, J. J. (2003). Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regulatory Peptides*, 114(2-3), 115–121.
24. Holst, J. J. (2019). The incretin system in healthy humans: the role of GIP and GLP-1. *Metabolism*.

25. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(5):1092–1100
26. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, Gedulin G, Nielsen LL, Baron AD, Parkes D, Young AA (2005). Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and  $\beta$ -cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology*, 146:2069–2076
27. Bertram G. *Katzung, Temeljna i klinička farmakologija 14. izdanje*, Medicinska naklada, Zagreb; 2020.
28. Madsen K, Knudsen LB, Nielsen PF, Thogersen H, Wilken M, Johansen NL. Structure-activity and protraction relationship of longacting glucagon-like peptide-1 derivatives: importance of fatty acid length, polarity, and bulkiness. *J Med Chem*. 2007;50: 6126–32
29. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L. (2009). LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 374(9683):39–47.
30. Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE, Holland MC, Gutierrez M, Stewart MW. (2009). Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.*, 11(5):498–505.
31. Reinhardt R, Nauck MA, Stewart M, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, Rendell M. Harmony 2 results at week 52 primary endpoint: once-weekly albiglutide monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [abstract].

32. Barrington P, Chien JY, Showalter HD, Schneck K, Cui S, Tibaldi F, Ellis B, Hardy TA. (2007). A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.*, 13:426–33.
33. Overgaard, R. V., Navarria, A., Ingwersen, S. H., Bækdal, T. A., & Kildemoes, R. J. (2021). Clinical Pharmacokinetics of Oral Semaglutide: Analyses of Data from Clinical Pharmacology Trials. *Clinical Pharmacokinetics*.
34. Consoli, A., & Formoso, G. (2014). Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(2), 207–218 .
35. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015 Jul 9;4:212283.
36. Monami, M., Nreu, B., Scatena, A., Cresci, B., Andreozzi, F., Sesti, G., & Mannucci, E. (2017). Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(9), 1233–1241.
37. Julien Bezin, Amandine Gouverneur, Marine Pénichon, Clément Mathieu, Renaud Garrel, Dominique Hillaire-Buys, Antoine Pariente, Jean-Luc Faillie; GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care* 1 February 2023; 46 (2): 384–390
38. Sfairopoulos, D., Liatis, S., Tigas, S., & Liberopoulos, E. (2018). Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones*.
39. Gallwitz, B. (2019). Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
40. Zhan, M., Xu, T., Wu, F., & Tang, Y. (2012). Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 5(3), 154–165.

41. He, Y.-L. (2012). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vildagliptin. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(3), 147–162.
42. Saine, M. E., Carbonari, D. M., Newcomb, C. W., Nezamzadeh, M. S., Haynes, K., Roy, J. A., ... Re, V. L. (2015). Determinants of saxagliptin use among patients with type 2 diabetes mellitus treated with oral anti-diabetic drugs. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16(1).
43. Neumiller, J. J. (2012). Pharmacology, Efficacy, and Safety of Linagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(3), 358–367
- 44.. Chen, X.-W., He, Z.-X., Zhou, Z.-W., Yang, T., Zhang, X., Yang, Y.-X., ... Zhou, S.-F. (2015). An update on the clinical pharmacology of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42(12), 1225–1238.
45. Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K., & Tiwari, V. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 952–962.
46. Gentilella, R., Bianchi, C., Rossi, A., & Rotella, C. M. (2009). Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11(6), 544–556.
47. Raskin, P., & Mora, P. F. (2010). Glycaemic control with liraglutide: the phase 3 trial programme. *International Journal of Clinical Practice*, 64, 21–27.
48. Sorli, C., Harashima, S., Tsoukas, G. M., Unger, J., Karsbøl, J. D., Hansen, T., & Bain, S. C. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4), 251–260

49. Hramiak, I., Ahmann, A., Capethorn, M., Charpentier, G., Dotta, F., Lingvay, E. H., ... Aroda, V. R. (2016). Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide vs. Exenatide ER after 56 Weeks in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3). *Canadian Journal of Diabetes*, 40(5), S41.
50. Giorgino, F., Benroubi, M., Sun, J.-H., Zimmermann, A. G., & Pechtner, V. (2014). Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide vs. Insulin Glargine in Combination with Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-2). *Canadian Journal of Diabetes*, 38(5), S4.
51. Yu Pan, C., Han, P., Liu, X., Yan, S., Feng, P., Zhou, Z., ... Niemoeller, E. (2014). Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30(8), 726–735.
52. American Diabetes Association Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 41: S73-S85
53. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL et al (2015) Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRARENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 39:222–230
54. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR (2017) Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 28:2263–2274
55. Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G, et al. (2019). Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.*, 56:605–17.



56. Deacon CF, Holst JJ. (2013). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.*, 14:2047–58.
57. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. (2013). Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.*, 67:307–16.
58. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. (2013). DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.*, 29:14–25.
59. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ. (2017). Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*, 136:849–70.
60. Madsbad S. (2014). The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.*, 16(1):9–21.
61. Halawi, H., Khemani, D., Eckert, D., O’Neill, J., Kadouh, H., Grothe, K., ... Camilleri, M. (2017). Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(12), 890–899.
62. Scott, L. J. (2015). Liraglutide: A Review of Its Use in the Management of Obesity. *Drugs*, 75(8), 899–910.

## 8. ŽIVOTOPIS

Tulia-Maria Škabić rođena je 11.09.1998. u Rijeci. U mjestu Krnica u Istri završila je Osnovnu školu Vladimira Nazora 2012. godine. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja sudjelovala je u natjecanjima iz prve pomoći, tehničke kulture i likovne umjetnosti te je svoju školu predstavljala na sedmodnevnoj manifestaciji Novigradsko proljeće koja okuplja iznimno motivirane i potencijalno darovite učenike osnovnih škola diljem Hrvatske. Nakon osnovne škole, 2012. godine upisuje Gimnaziju Pula, opći smjer te paralelno postaje član Dramskog i Plesnog studija INK. Tijekom srednje škole sudjeluje u natjecanjima iz matematike i kemije. Srednju školu završava 2015. godine s odličnim uspjehom, a 2017. godine upisuje Integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Priča engleski, talijanski i njemački jezik. U slobodno vrijeme putuje, a hobiji su joj sport i čitanje knjiga.