

Povezanost inkretinske terapije i nealkoholne steatoze jetre u bolesnika sa šećernom bolešti tipa 2

Lončar, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:792685>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anamarija Lončar

**Povezanost inkretinske terapije i nealkoholne
steatoze jetre u bolesnika sa šećernom bolešti
tipa 2**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anamarija Lončar

**Povezanost inkretinske terapije i nealkoholne
steatoze jetre u bolesnika sa šećernom bolešti
tipa 2**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Sveučilišnoj bolnici Vuk Vrhovac KB Merkur pod vodstvom prof. dr. sc. Lee Smirčić Duvnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

NAFLD - nealkoholna masna bolest jetre (*eng. non-alcoholic fatty liver disease*)

NASH- nealkoholni steatotohepatitis (*eng.engl. non-alcoholic steatohepatitis*)

NAFL- nealkoholna masna jetra (*eng. non-alcoholic fatty liver*)

DMT2 - šećerna bolest tipa dva (*eng. diabetes mellitus type two*)

GLP-1 - peptid-1 slican glukagonu (*eng. glucagon-like peptide*)

DPP-4 - dipeptidil-peptidaza-4 (*eng. dipeptidyl peptidase-4*)

GIP - inzulinotropini polipeptid ovisan o glukozii

(*eng. glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)

GPR - G-protein vezani receptor (*eng. G-protein-coupled receptors*)

HbA1c - glikozilirani hemoglobin

PPAR-a - alfa receptor za aktivaciju proliferacije peroksisoma

(*eng. peroxisome proliferator-activated receptor alpha*)

SREBP-1c - protein koji veže regulacijski element sterola-1

(*eng. Sterol Regulatory Element- Binding Protein*)

AMPK- AMP-aktivirajuća protein kinaza (*eng. AMP-activated protein kinase*)

FGF - faktor rasta fibroblasta (*eng. fibroblast growth factor*)

IL - interleukin

TNF - čimbenik tumorske nekroze (*eng. tumor necrosis factor*)

SMK -slobodne masne kiseline (*eng. free fatty acids*)

VLDL - lipoproteini vrlo male gustoće (*eng. very-low-density lipoproteins*)

EMA- Europska agencija za lijekove (*eng. European Medicines Agency*)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (*eng. Food and drug administration*)

ALT - alanin aminotransferaza

AST - aspartat aminotransferaza

GGT - gama-glutamil transpeptidaza

AF - alkalna fosfataza

SADRŽAJ:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Patogeneza i metaboličke promjene u NAFLD-u.....	3
5. Dijagnostika NAFLD-a.....	5
6. Terapijske mogućnosti u bolesnika s NAFLD-om i DMT2	6
7. Inkretini.....	8
7.1. Inkretinski gastrointestinalni hormoni	9
7.2. Terapija bazirana na inkretinima (GLP-analozi i inhibitori DPP-4)	10
8. Inkretini u terapiji NAFLD-a kod bolesnika s DMT2	12
8.1. Indirektni učinak	12
8.2. Direkti učinak.....	13
9. Inkretinska terapija i nuspojave	15
10. Zaključak.....	19
11. Zahvale.....	20
12. Literatura.....	21
13. Životopis	28

1. Sažetak

Naslov rada: Povezanost inkretinske terapije i nealkoholne steatoze jetre u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2

Autorica: Anamarija Lončar

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD – Non-alcoholic fatty liver disease) nastaje prekomjernim nakupljanjem masti u hepatocitima u odsutnosti konzumacije alkohola u količinama štetnim za jetru. Može se manifestirati različitim oblicima, od jetrene steatoze kao masne infiltracije jetre do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH-a) praćenog upalom. Oba stanja mogu rezultirati ozbiljnim hepatalnim komplikacijama poput fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Zahvaća do 30% svjetske populacije i vodeći je uzrok kronične jetrene bolesti u Zapadnim zemljama. Unatoč visokoj prevalenciji, NAFLD nema univerzalno prihvaćenu farmakološku terapiju. Prema nekim istraživanjima, 43% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ima NAFLD. Upravo šećerna bolest tipa 2 (DMT2), uz metabolički sindrom i pretilost, predstavlja najveći rizik za razvoj NAFLD-a. Iako patogeneza NAFLD-a nije do kraja razjašnjena, poznato je da je povezana s perifernom i hepatalnom inzulinskom rezistencijom koja uzrokuje steatozu zbog povećane dopreme slobodnih masnih kiselina (SMK) u jetru. Dvije su terapijske opcije bazirane na inkretinima: GLP analozi i inhibitori dipeptidil petidaze (DPP-4). GLP analozi, poput eksenatida i liraglutida, inkretinski su mimetici koji se često koriste u liječenju bolesnika sa DMT2. Smanjuju razinu šećera u krvi poticanjem sekrecije inzulina i inhibicijom sekrecije glukagona ovisno o razini glukoze. Djelujući putem GLP-receptora smještenih na humanim hepatocitima, GLP analozi djeluju izravno na smanjenje jetrene steatoze poboljšavajući inzulinsku osjetljivost, lipidni metabolizam i zaustavljajući oksidativni stres u hepatocitima. Osim izravnoga učinka, GLP analozi pokazuju i neizravni učinak na smanjenje masti u jetri i jetrenih upalnih biomarkera djelujući na supresiju apetita u hipotalamusu, smanjenje tjelesne težine i HbA1c-a. Također, smanjuju krvni tlak i pokazuju brojne poželjne kardiovaskularne učinke. GLP analog liraglutid terapija je izbora u bolesnika s NAFLD-om i DMT2, dok se DPP-4 inhibitori koriste samo kod bolesnika s DMT2.

Ključne riječi : nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD), šećerna bolest tipa 2, GLP-analozi, inhibitori DPP-4, inzulinska rezistencija.

2. Summary

Title: Association between incretin therapy and non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus type 2

Author: Anamarija Lončar

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents an excessive accumulation of fat in hepatocytes in the absence of alcohol abuse. It can manifest with a wide range of disorders, from non-alcoholic fatty liver as a simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) accompanied by inflammation. Both disorders can result in serious conditions as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It affects up to 30% people worldwide and has become the leading cause of chronic liver damage in Western countries. Despite its high prevalence, there are no universally accepted pharmacological therapies. According to some researches, even up to 43% of patients with diabetes mellitus type 2 have NAFLD. Diabetes mellitus type 2, besides metabolic syndrome and obesity, represents the highest risk of developing NAFLD. Although its mechanism remains unclear, it is well-known that NAFLD is associated with peripheral and hepatic insulin resistance which causes steatosis due to higher delivery of free fatty acids (FFA) to the liver. There are two therapeutic options based on incretins: GLP analogues and dipeptidyl peptidase - 4 (DPP-4) inhibitors. GLP-1 analogues, like exenatide and liraglutide, are incretin mimetics widely used in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). They lower blood glucose by enhancing the secretion of insulin and inhibiting the secretion of glucagon in glucose - dependent manner. By binding to GLP-receptors presented on human hepatocytes, GLP analogues exert their direct effects on lowering hepatic steatosis by improving insulin sensitivity, lipid metabolism and inhibition of oxidative stress. GLP analogues also show indirect effects on the decrease of liver fat and hepatic biomarkers by suppressing appetite, lowering of the body weight and Hb1Ac. They also decrease blood pressure and show cardiovascular benefits. GLP analogue liraglutide has been therapy of choice in patients with NAFLD and DMT2, while DPP-4 inhibitors are used only in patients with DMT2.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), diabetes mellitus type 2 (DMT2), GLP-analogues, DPP-4 inhibitor, insulin resistance.

3. Uvod

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) nastaje prekomjernim nakupljanjem lipida u hepatocitima s udjelom koji prelazi 5% ukupne težine jetrenog tkiva. U ovoj bolesti nakupljanje masti u jetri predstavlja primarni poremećaj, za razliku od stanja kao što su neumjerena konzumacija alkohola, hepatitis virusnog ili autoimunog podrijetla, neke nasljedne metaboličke bolesti, uporaba kortikosteroida ili terapija oralnim kontraceptivima kod kojih je nakupljanje masti sekundarno. NAFLD uključuje dva velika entiteta: steatozu ili nealkoholnu masnu jetru (NAFL) i nealkoholni steatohepatitis (NASH). U steatozi jetre, kao benignijem i pretežito asimptomatskom obliku bolesti, postoji masna infiltracija bez znakova upale, dok je u NASH-u, kao složenijem poremećaju, uz masnu jetru prisutna upala s ili bez fibroze. U približno 10% slučajeva mogu dovesti do razvoja ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC) (Singh S et al, 2015). Masna bolest jetre nerijetko se naziva i hepatalnom manifestacijom metaboličkog sindroma budući da je učestalija kod onih bolesnika koji se prezentiraju značajkama metaboličkog sindroma poput hipertenzije, dijabetesa, dislipidemije ili visceralnog adipoziteta (Almeda-Valdes et al. 2009). Smatra se neovisnim čimbenikom rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti, kao i kardiovaskularnih bolesti koje ujedno predstavljaju najveći uzrok smrtnosti u NAFLD-u (Luo J et al. 2015).

Prevalencija NAFLD-a je u porastu te u Zapadnim zemljama od nje boluje između 20 i 30% ljudi, a posebno je zabrinjavajuća povećana učestalost u mlađe populacije kod koje ranija pojava može rezultirati teže izlječivim i pogubnim komplikacijama (Chalasani N et al. 2012). Zbog važnosti ovog patološkog procesa kao vodećeg uzroka kronične bolesti jetre današnjice, javila se potreba za otkrićem specifične terapije. Iako su mnogi lijekovi ispitivani u terapiji NAFLD-a, mali broj njih je ispitivan u bolesnika s DMT2. Uz pretilost praćenu inzulinskom rezistencijom, DMT2 predstavlja najveći rizik za oboljevanje od NAFLD-a. Dijabetički bolesnici s NAFLD-om imaju veću zastupljenost kardiovaskularnih incidenata i više su izloženi dijabetičkim komplikacijama za razliku od onih koji ne boluju od NAFLD-a (Duvnjak M et al. 2009).

Terapija ove bolesti prije svega uključuje liječenje povezanih metaboličkih poremećaja promjenom životnih navika, a potom primjenom lijekova. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) u terapiji NAFLD-a i DMT2 odobrila je analog GLP-receptora (liraglutid) i lijek iz skupine tiazolidindiona (pioglitazon) koji su se pokazali učinkovitima u poboljšanju histoloških promjena i sprječavanju progresije NAFLD-a (Portillo-Sanchez et Cusi, 2016). Terapija GLP analozima odlična je terapijska opcija kod bolesnika s NAFLD-om i DMT2 jer ima mnoštvo povoljnih učinaka na metabolizam lipida i glukoze. GLP-analozi aktivacijom svojih GLP-1 receptora, ostvaruju učinak na smanjenje glukoze tako što potiču sekreciju inzulina i inhibiraju sekreciju glukagona, povećavaju osjećaj sitosti i smanjuju pražnjenje želuca (Pratley RE. 2007). Direktnim djelovanjem na hepatalne receptore, poboljšavaju inzulinsku osjetljivost u jetri, smanjuju steatozu te istovremeno inhibiraju *de novo* lipogenezu (Gupta NA et al. 2010).

Inhibitori dipeptidil peptidaze - 4 (DPP-4) koristan su terapijski izbor u liječenju DMT2, ali se u kliničkoj praksi još uvijek ne koriste u terapiji NAFLD-a. Inhibirajući DPP-4, glavni enzim koji razgrađuje inkretinske hormone GLP-1 i GIP, povišuju djelovanje endogenih inkretina za čak tri puta iznad fizioloških vrijednosti čime posebno djeluju na regulaciju postprandijalne glukoze. U NAFLD-u, inhibitori DPP-4 smanjuju količinu intrahepatalnih triglicerida i enzima alaninaminotranferaza (ALT) koji je najvažniji marker hepatalne steatoze (Portillo-Sanchez et Cusi, 2016).

4. Patogeneza i metaboličke promjene u NAFLD-u

NAFLD je vrlo često udružen s nekom od sastavnica metaboličkog sindroma koje su ujedno i rizični faktori u njegovu nastanku (Portillo-Sanchez et Cusi 2016). Također, njegovu razvoju pogoduje nezdravi način života koji uključuje konzumiranje hrane s visokim glikemijskim indeksom, povećanim udjelom fruktoze i/ili zasićenim masnim kiselinama.

Patogeneza NAFLD-a nije još uvijek u potpunosti rasvijetljena, no za sada je najšire prihvaćena teorija u „tri koraka“. U prvom koraku, zbog inzulinske rezistencije dolazi do prekomjernog nakupljanja lipida u jetri čime nastaje steatoza. U drugom koraku reaktivni oblici kisika, koji nastaju kao posljedica metaboličkoga stresa uslijed prekomjerne razgradnje akumuliranih lipida u jetri, pridonose progresiji steatoze u NASH i jetrenu fibrozu. U posljednjem, trećem, koraku oksidativni stres može dovesti do nekroze hepatocita, progresije u cirozu jetre i nastanak hepatocelularnog karcinoma (Stojšavljević S et al. 2014).

Homeostaza lipida u jetri održava se unosom slobodnih masnih kiselina (SMK) u hepatocite i njihovom β oksidacijom, *de novo* lipogenezom te završnim izlučivanjem triglicerida u plazmu u obliku lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL). Poremećaj bilo kojeg od ovih procesa može dovesti do prekomjernog nakupljanja masti u jetri (Koliaki C et al. 2015). Ključni mehanizam u patofiziologiji NAFLD-a je inzulinska rezistencija. U inzulinskoj rezistenciji, gdje postoji smanjena inzulinska osjetljivost, inzulin ne uspijeva inhibirati proces lipolize u masnom tkivu te se zbog toga u plazmu prekomjerno oslobađaju SMK. Njihov se višak akumulira u hepatocitima u obliku triglicerida dovodeći do nastanka hepatalne steatoze. Također, u inzulinskoj rezistenciji inzulin nema mogućnost supresije hepatalne glukoneogeneze što dovodi do hiperglikemije i posljedične *de novo* lipogeneze koja je dodatni izvor masti u NAFLD-u (Kawano et Cohen, 2013).

Inzulinska rezistencija nastaje u masnom tkivu, aktivnom endokrinom organu, koji zbog toga ima značajnu ulogu u patogenezi NAFLD-a. Pod utjecajem metaboličkih signala iz periferije i središnjeg živčanog sustava, masno tkivo iz adipocita izlučuje specifične hormone – adipokine koji mogu imati proupalne i antiupalne učinke (Rodriguez A et al, 2015). Adipokini su po svom sastavu kemokini, tvari koje su tijekom upale uključene u kemotaksiju, migraciju i aktivaciju

stanica, posebice makrofaga. U stanju pretilosti, u kojem je fiziologija masnog tkiva poremećena, adipokini privlače makrofage u masno tkivo i potiču ih na lučenje proupalnih citokina (TNF- α , IL-6 i IL-1) čime promiču supkliničku kroničnu upalu masnog tkiva koja je tipična za NAFLD. U takvom disfunkcionalnom masnom tkivu, adipokini i citokini potiču hepatalnu i perifernu inzulinsku rezistenciju koja dovodi do ektopičnog nakupljanja SMK u jetri i ostalim tkivima (Cusi K 2012). S druge strane, adipokini poput adiponektina (čija je razina u pretilosti i DMT2 snižena), leptina i grelina koji imaju antiupalni učinak, smanjuju inzulinsku rezistenciju te bi zbog toga mogli djelovati protektivno (Ziemke F et Mantzoros CS 2010).

Povećana akumulacija masti i izmijenjeni metabolizam lipida dovode do nastanka oksidativnog stresa u endoplazmatskom retikulumu hepatocita. Kisikovi radikali koji se oslobađaju povećanom oksidacijom SMK-a u jetri, potiču upalno oštećenje te apoptozu i nekrozu jetrenih stanica (Takaki A et al. 2013). Na taj način nastaje NASH, uznapredovali stadij NAFLD-a, u kojem može doći do jetrene fibroze, odnosno nakupljanja vanstaničnog matriksa i stvaranja ožiljnog tkiva.

5. Dijagnostika NAFLD-a

Pravodobna dijagnostika NAFLD-a iznimno je važna budući da on nosi visoki rizik za DMT2, kardiovaskularna oboljenja i arterijsku hipertenziju. Također, brojne studije ukazuju da steatoza jetre može progredirati u cirozu i HCC što dodatno naglašava značaj njezine rane dijagnostike i redovitog praćenja (Streba LA et al. 2015).

U kliničkoj praksi dijagnoza steatoze jetre postavlja se na temelju laboratorijskog povećanja enzima ALT-a i radiografskih metoda. Asimptomatsko povišenje biokemijskih testova jetre (AST-a, ALT-a, GGT-a i AF-a) najčešće upućuje na NAFLD, no ono nije dovoljno specifičan parametar za postavljanje dijagnoze jer NAFLD može biti prisutan i kod bolesnika s normalnim vrijednostima jetrenih enzima. Kod najvećeg broja oboljelih slučajno se otkriju povišene serumske razine ALT-a, a neke studije smatraju da je i povišenje GGT-a važan parametar za napredovanje steatoze, inzulinske rezistencije i kardiovaskularnih bolesti (Pacifico L et al. 2014). Zlatni standard u dijagnostici jest magnetska rezonancija (MR), ali zbog dostupnosti i cijene prva dijagnostička linija je ultrazvuk jetre (UZV). Ultrazvučni prikaz uvećane i svijetle jetre implicira na postojanje masti, ali nema dovoljnu osjetljivost ni specifičnost jer dijagnoza steatoze jetre zahtijeva prisustvo masti u više od 30% hepatocita. Pri praćenju steatoze jetre najčešće se svakih šest mjeseci kontroliraju aminotransferaze, a slikovnim metodama trebala bi se provjeravati svake 2-3 godine (Clinical Practice Guidelines 2016).

Kao alternativne dijagnostičke metode koriste se biomarkeri iz seruma (poput citokeratina 18) i bodovni sustavi koji su korisni u procjeni težine bolesti, ali nisu u rutinskoj kliničkoj uporabi. Najpoznatiji bodovni sustavi za detekciju steatoze jetre su FLI (*fatty liver index*) indeks i NAFLD bodovni sustav kojima se može otkriti prisutnost, ali ne i odrediti stupanj jetrene steatoze. Realna kvantifikacija NAFLD-a moguća je jedino tehnikom magnetske rezonancije i spektroskopije (1H-MRS), no ona se za sada koristi samo u eksperimentalnim studijama.

Za sada, ni jednom slikovnom metodom ne može se razlikovati steatoza jetre od NASH-a (Singh S et al. 2015). NASH se diferencira prvenstveno patohistološkom analizom tkiva

dobivenog biopsijom jetre što predstavlja zlatni standard u njegovoj dijagnostici. Biopsijom se mogu dijagnosticirati svi stadiji NASH-a uključujući steatozu, baloniranje hepatocita i lobularnu upalu kao i njegovi uznapredovali oblici (Levene et Goldin 2012). Izvodi se u onih bolesnika kod kojih se isključenjem ostalih uzroka bolesti ne može postaviti jasna dijagnoza NAFLD-a, postoji izraziti porast jetrenih transaminaza i koji imaju pridružene metaboličke komorbiditete.

Iako je steatoza jetre slabo progresivna bolest, bolesnici koji imaju DMT2, pretilost i hipertenziju imaju povećani rizik za progresiju. Prisutstvo navedenih metaboličkih rizičnih faktora zahtijeva skrining na steatozu, NASH i fibrozu jetre (Clinical Practice Guidelines 2016). Najvažniji prognostički faktor NAFLD-a je fibroza jetre koja ukazuje na lošiji ishod i zahtijeva redovitu kontrolu. Smatra se da je za progresiju jednog stupnja steatoze prema fibrozi jetre potrebno 14 godina, a za progresiju NASH-a 7 godina (Singh S et al. 2015). Za potpunu dijagnostiku NAFLD-a potrebno je periodično praćenje svih metaboličkih stanja koji su pridruženi ovoj bolesti.

Kod manjeg broja bolesnika NAFLD se prezentira nespecifičnim simptomima kao što su umor, slabost i bol u gornjem desnom hemiabdomenu, stoga postojanje kliničkih simptoma ne pridonosi bitno ranoj dijagnozi (Fielding CM et al. 2014).

6. Terapijske mogućnosti u bolesnika s NAFLD-om i DMT2

Osnova liječenja steatoze jetre je liječenje njezinih čimbenika rizika, tj. pretilosti, DMT2, dislipidemije i hipertenzije. Ono se prvenstveno provodi promjenom životnih navika (povećanjem tjelesne aktivnosti i smanjenjem tjelesne težine dijetom), a potom farmakoterapijom (Thoma C et al. 2012). Posljednje studije pokazuju da smanjenje tjelesne mase za 10 % može smanjiti intrahepatalnu akumulaciju masti i do 40% (Cusi K. 2012).

U NAFLD-u farmakoterapija se u pravilu indicira tek od stadija NASH-a. Međutim, ako je steatoza jetre udružena sa znacima metaboličkog sindroma i povišenim ALT-om, već u ranom

stadiju NAFLD-a indicirana je farmakoterapija s ciljem sprječavanja progresije u uznapredovale oblike. FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) je za terapijsku primjenu kao lijekove izbora u bolesnika s DMT2 za sada odobrila lijek pioglitazon iz skupine tiazoldindiona i liraglutid iz skupine inkretinskih mimetika.

Pioglitazoni smanjuju mast u jetri do 40% te poboljšavaju sve histološke stadije NAFLD-a osim fibroze. Djeluju tako da se vežu za transkripcijski faktor PPAR- γ koji sudjeluje u metabolizmu glukoze i lipida te u upalnom procesu masnog tkiva, važnom patogenetskom medijatoru u NAFLD-u (Soccio RE et al. 2014). Pioglitazon djeluje na smanjenje upalnih adipokina i potiče sekreciju adiponektina, antiupalnog adipokina, koji ima učinak na povećanje inzulinske osjetljivosti na masnom tkivu, skeletnim mišićima i jetri. Osim toga, pioglitazon poboljšava glukoregulaciju poticanjem sekrecije inzulina i regulira krvni tlak u liječenju DMT2. Glavni nedostatak u terapiji NAFLD-a jesu nuspojave pioglitazona kao što su porast tjelesne mase, frakture kostiju kod žena i kongestivno srčano zatajenje (Clinical Practice Guidelines 2016).

Liraglutid je u farmakoterapiji NAFLD-a i DMT2 pokazao zavidne rezultate djelujući na regulaciju glukoze, smanjenje tjelesne težine i jetrene steatoze. Inkretinski mimetici imaju prednost nad pioglitazonom kod pretilih bolesnika jer imaju povoljan učinak na smanjenje tjelesne težine (Armstrong et al. 2015).

Vitamin E, kao antioksidans, ima povoljni učinak na smanjenje oksidativnog stresa u hepatocitima kod bolesnika koji boluju od NASH-a, ali se kod bolesnika s DMT2 i steatozom jetre nije pokazao učinkovitim. Metformin kao prva terapijska linija za liječenje DMT2 povoljno djeluje na smanjenje jetrene steatoze prvenstveno zbog smanjenja tjelesne težine i inzulinske rezistencije, no kod bolesnika uznapredovalim stadijima nema učinka (Lavine JE et al. 2011). Primjena statina u bolesnika s NAFLD-om dovodi do smanjenja LDL kolesterola i sprječavanja kardiovaskularnih incidenata, ali bez utjecaja na jetrenu steatozu.

7. Inkretini

7.1. Inkretinski gastrointestinalni hormoni

Inkretini su endogeni regulatorni peptidi koje izlučuju mukozne stanice crijeva kao odgovor na unos hrane. Dva najpoznatija inkretina su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) kojeg izlučuju L-stanice distalnog dijela crijeva (smještene u ileumu i kolonu) i inzulinotropni peptid ovisan o inzulinu (GIP) koji se izlučuje iz K-stanica tankog crijeva (smještene u duodenumu i proksimalnom jejunumu). Iako oba inkretina imaju izražen inzulinotropni učinak, samo se GLP-1 koristi u liječenju DMT2 jer je kod ovih bolesnika utvrđeno da su metabolički učinci GIP hormona značajno oslabljeni. Uz to, GIP potiče oslobađanje glukagona iz alfa-stanica gušterače čime povećava koncentraciju glukoze u krvi i tako djeluje suprotno GLP-1 peptidu (Højberg et al. 2009).

Inkretini imaju kratko vrijeme djelovanja jer ih u samo nekoliko minuta enzim dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) brzo razgrađuje do inaktivnih oblika. Nutrijenti izravno stimuliraju enteroendokrine stanice u lumenu crijeva na lučenje inkretina. No, glavni čimbenik sekrecije još uvijek ostaje nepoznat jer izlučivanje inkretina ovisi i o drugim signalnim putevima koji uključuju živce, hormone i lijekove (Reimann et al. 2012). U DMT2 i NAFLD-u fiziologija i sekrecija inkretinskih hormona je poremećena.

Najvažnija fiziološka uloga inkretina je regulacija šećera u krvi stimulacijom sekrecije inzulina i inhibicijom izlučivanja glukagona (Blaslov et al. 2014). To ostvaruju putem svojih receptora (GLP-R), smještenih na gušterači, poticanjem proliferacije beta stanica dok je mehanizam inhibicije lučenja glukagona iz alfa stanica još uvijek nedovoljno razjašnjen. Uz navedeno antihiperglikemijsko djelovanje, inkretini centralnim učinkom na SŽS smanjuju apetit, odgađaju pražnjenje želuca te povećavaju osjećaj sitosti čime postižu smanjenje tjelesne mase i tako indirektno smanjuju steatozu jetre (Willard et Sloop, 2012). Također, inkretini ostvaruju i brojne ekstrapankreatičke učinke putem svojih receptora smještenih na srcu, mozgu, bubrezima,

plućima, jetri, mišićima i masnim stanicama. Pretpostavlja se da na taj način ostvaruju pozitivan učinak na krvni tlak, potiču neuroprotekciju i smanjuju izlučivanje natrija iz bubrega (Campbell et Drucker, 2013).

7.2. Terapija bazirana na inkretinima (GLP-analozi i inhibitori DPP-4)

Postoje dvije terapijske opcije bazirane na inkretinima. To su GLP-analozi ili inkretinski mimetici koji aktivirajući GLP receptore imitiraju učinak GLP-1 hormona i inkretinski pojačivači ili inhibitori DPP-4 koji sprječavaju razgradnju endogenih inkretina (Chao-lin Li et al. 2015).

Endogeni GLP-1 hormoni imaju poluvrijeme života u trajanju od 2 minute zbog brze razgradnje enzimom DPP-4, dok su GLP-1 analozi, kao sintetski peptidi, rezistentniji na prirodnu razgradnju. GLP analozi ili inkretinski mimetici koriste se u liječenju pretilih bolesnika s DMT2 kod kojih se prethodna terapija metforminom i/ili drugim oralnim hipoglikemikom nije pokazala uspješnom. Također, odobreni su i za liječenje NAFLD-a u bolesnika s DMT2. Mogu se koristiti u kombinaciji s oralnim hipoglikemičkim lijekovima poput metformina, sulfonilureje i pioglitazona ili u kombinaciji s bazalnim inzulinom (Pinelli NR et Hurren KM, 2011). Osim antiglikemijskog učinka, GLP-analozi smanjuju tjelesnu težinu što ih čini vrlo poželjnim lijekovima u suvremenom načinu liječenja DMT2 (Cho YM et al. 2013). Njihovi najvažniji predstavnici u kliničkoj praksi su eksenatid, liraglutid i liksisenatid.

Eksenatid je najstariji sintetski predstavnik GLP analoga koji ima 53%-tnu podudarnost u strukturi s humanim GLP -1 hormonom. Njegov učinak vidljiv je u značajnom smanjenju glukoze natašte i smanjenju HbA1C-a do 1.1% zbog čega, zahtijevajući manju dozu inzulina, poboljšava inzulinsku rezistenciju (Russell-Jones, 2011). Uz antihiperglikemijski učinak, eksenatid povoljno djeluje na gubitak tjelesne težine te smanjenje jetrenih i serumskih lipida u pretilih bolesnika s DMT2. Također, kod ovih bolesnika ima učinak na smanjenje kardiovaskularnoga rizika.

Liraglutid je drugi poznati inkretinski mimetik koji ima 97% sekvenci istovjetnih endogenom GLP-1 hormonu te s promjenom jedne aminokiseline u strukturi, vrijeme raspada mu se

produžuje na 13 sati (Agersø H, 2002). Kao i eksenatid, poboljšavajući funkciju beta stanica potiče sekreciju inzulina. Uzima se kao monoterapija ili u kombinaciji s nekim drugim oralnim hipoglikemikom. Liraglutid može smanjiti HbA1c za 0.84 do 1.48 % čime pokazuje značajniji učinak na vrijednost HbA1c-a naspram eksenatida. Osim toga, u posljednjim istraživanjima liraglutid postiže veće sniženje tjelesne težine i smanjenje serumskih lipida u odnosu na eksenatid (Twigg S et al. 2016). Budući da smanjuje upalne molekule endotela krvnih žila, smatra se da smanjuje razvoj ateroskleroze i djeluje kardioprotektivno.

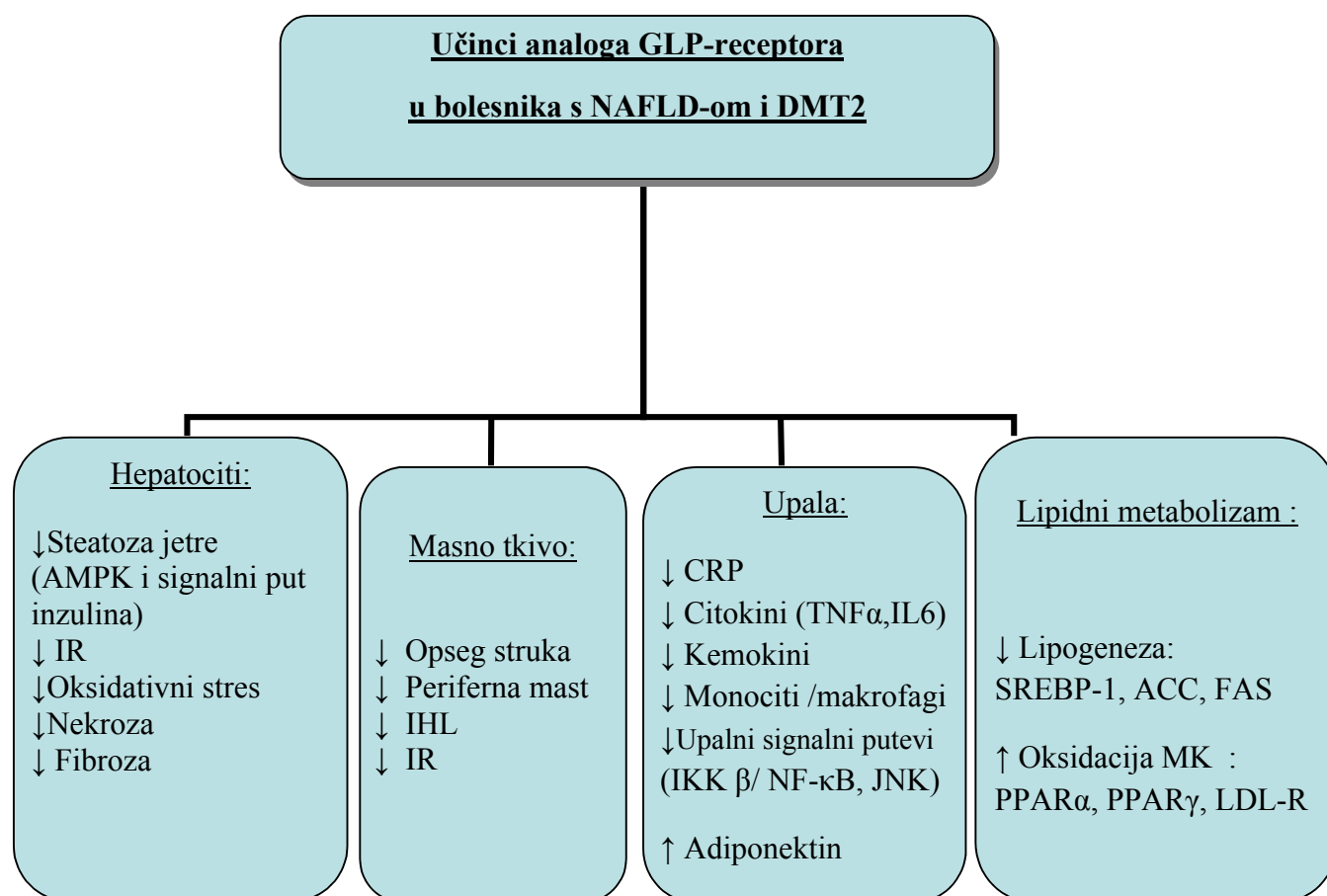
Inhibitori DPP-4 ili inkretinski pojačivači inhibiraju razgradnju i tako povećavaju koncentraciju endogenih inkretina, posebice GLP-1 hormona. Budući da potiču lučenje inzulina ovisno u unosu glukoze, ne izazivaju nuspojave kao što su hipoglikemija i porast tjelesne težine, a za razliku od GLP-1 analoga ne izazivaju gastrointestinalne smetnje (Mulvihill et Drucker 2014). Inhibitori DPP-4 smanjuju razinu HbA1c-a za 0,4 - 0,8 % u odnosu na bazalnu vrijednost i tako postižu manji učinak u smanjenju HbA1c-a naspram GLP-analoga. Također, pojačavajući učinak endogenog GLP-1 ne utječu na promjenu tjelesne težine kao što je to vidljivo kod primjene egzogenog GLP -1 hormona. Zbog toga se primjenjuju kod pretilih bolesnika s DMT2 u kojih se želi istodobno održati ista tjelesnu masu i postići glukoregulaciju bez rizika od pojave hipoglikemije. Njihovi peroralni pripravci ili gliptini koji se najčešće koriste u kliničkoj praksi su sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saksagliptin i linagliptin (Deacon et Lebovitz 2016).

8. Inkretini u terapiji NAFLD-a kod bolesnika s DMT2

Iako analozi GLP receptora primarno služe za regulaciju glukoze u krvi, ostvaruju i brojne učinke na apetit, tjelesnu težinu, krvni tlak, kardiovaskularni sustav i središnji živčani sustav. U liječenju NAFLD-a, GLP analozi djeluju na gubitak tjelesne težine, smanjenje količine jetrenih triglicerida kao i jetrenih enzima. Osim ovog učinka na metabolizam lipida, inkretinski mimetici poboljšavaju jetrenu steatozu kroz smanjenje periferne i hepatalne inzulinske rezistencije. Nadalje, liječenjem komponenti metaboličkog sindroma pridonose smanjenju kardiovaskularnog rizika i sprječavaju kardiovaskularne incidente koji kod bolesnika s

NAFLD-om i DMT2 predstavljaju najveći izvor komplikacija (Luo J et al. 2015). Navedene učinke inkretinski mimetici ostvaruju indirektnim i direktnim djelovanjem. U sljedećoj tablici navedeni su mogući učinci GLP-analoga u liječenju bolesnika s NAFLD-om i DMT2.

Tablica 1. Uloga GLP-analoga u liječenju NAFLD-a kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Modificirano prema Wang et al. 2014.



GLP-1: Peptid sličan glukagonu; **AMPK:** AMP-aktivirajuća protein kinaza; **IR:** Inzulinska rezistencija; **IHL:** Intrahepatalni lipidi; **TNF-α:** Čimbenik tumorske nekroze; **IL6:** Interleukin 6; **SREBP-1:** Protein koji veže regulacijski element sterola-1; **ACC:** Acetil-CoA karboksilaza; **FAS:** Sintetaza masnih kiselina; **MK:** Masne kiseline; **PPAR:** Peroksisom-proliferator aktivirajući receptor; **LDL-R:** Lipoproteinski receptor niske gustoće

8.1. Indirektni učinak

Indirektni ili neizravni učinak u liječenju NAFLD-a, GLP-analozi ostvaruju smanjenjem tjelesne težine i poboljšanjem periferne inzulinske osjetljivosti.

Aktivacijom GLP receptora u hipotalamusu i usporenim pražnjenjem želuca, GLP-analozi uzrokuju supresiju apetita i povećanje osjećaja sitosti čime dovode do gubitka tjelesne težine (Turton MD et al. 1996). GLP analozi gubitkom tjelesne težine doprinose inhibiciji upalnih puteva u masnom tkivu i tako smanjuju kroničnu upalu povezanu s nastankom periferne inzulinske rezistencije (Tiikkainen M et al. 2013).

Liraglutid i eksenatid kod bolesnika s DMT2 povećavaju perifernu inzulinsku osjetljivost potičući fosforilaciju inzulinskog receptora čime poboljšavaju djelotvornost inzulina i tako smanjuju količinu glukoze u krvi. Na taj način utječu i na smanjenje jetrene *de novo* lipogeneze koja se javlja u stanjima hiperglikemije. Uz to, potičući djelotvornost inzulina, inhibiraju lipolizu u masnom tkivu, smanjuju koncentraciju SMK u plazmi i njihovu akumulaciju u jetri te time neizravno doprinose poboljšanju jetrene steatoze. Također, smatra se da GLP-analozi i samim smanjenjem tjelesne težine dovode do poboljšanja periferne inzulinske osjetljivosti (Brunton S, 2014).

Pretpostavlja se da inhibitori DPP-4 enzima doprinose indirektnom mehanizmu smanjenja jetrene steatoze tako što djeluju kao lokalni pojačivači endogenih GLP-1 hormona. Inhibitori DPP-4 osim što pojačavaju učinak prirodnog GLP-1 hormona, produžuju djelovanje i drugih endogenih peptida među kojima je neuropeptid Y (NPY). NPY u abdominalnim adipocitima ostvaruje antilipolitički učinak i tako smanjuje oslobađanje i unos SMK-a u hepatocyte (Kos K et al. 2009).

8.2. Direktni učinak

Direktni ili izravni učinak GLP-analozi, u liječenju NAFLD-a, ostvaruju vezanjem za GLP receptore na jetrenim stanicama. U hepatocitima djeluju na poboljšanje lipidnog metabolizma, smanjenje inzulinske rezistencije i supresiju oksidativnoga stresa čime dovode do redukcije masti u jetri (Sathyanarayana P et al. 2011).

Aktivirajući receptore na hepatocitima, GLP-analozi moduliraju ekspresiju transkripcijskih čimbenika peroksisomnim proliferatorom-aktiviranih receptora alfa (PPAR alfa) te potiču β oksidaciju SMK-a (Rakhshandehroo M et al. 2010). Također, u NAFLD-u hiperglikemija nastala zbog inzulinske rezistencije dovodi do *de novo* lipogeneze. Inkretinski mimetici mogu i direktno smanjiti *de novo* lipogenezu smanjenjem ekspresije nekih gena (SREBP-1c, SCD-1 i ACC-a) i njihovih signalnih puteva (Samson SL et al. 2008).

GLP analozi smanjuju hepatalnu inzulinsku rezistenciju kroz dva signalna puta čime doprinose smanjenju steatoze jetre. Prvi uključuje inzulinske receptore (IRS), a drugi faktor rasta fibroblasta (FGF-21). FGF-21, koji se pretežito proizvodi u jetri, fiziološki djeluje na poboljšanje jetrene inzulinske osjetljivosti i regulira lipolizu u masnom tkivu, dok se u steatozi FGF-21 zbog rezistencije nakuplja u jetri i masnom tkivu. Inkretinski mimetici smanjujući rezistenciju na učinak FGF-21 u jetri, pojačavaju aktivnost jetrene aktivirajuće protein kinaze (AMPK) i njezin učinak na povećanje oksidacije MK-a u jetri (Samson SL et al. 2011).

GLP-analozi inhibiraju slobodne radikale i smanjuju oksidativni stres u endoplazmatskom retikulumu jetrenih stanica čime smanjuju apoptozu, a mogu smanjiti i nekrozu hepatocita. Značajno pridonose smanjenju lipidne peroksidacije te progresiji NAFLD-a u teže oblike (Takaki A et al. 2013).

U stanju pretilosti, makrofagi migriraju u masno tkivo i jetru u kojoj se nazivaju Kupferovim stanicama. Pod utjecajem makrofaga, adipociti izlučuju proupalne citokine te doprinose razvoju subkliničke kronične upale koja ima ključnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije. GLP-analozi pridonose smanjenju upale reducirajući infiltraciju makrofaga te povećanjem sinteze

antiupalnog citokina – adiponektina. (Lee YS et al, 2012). Adiponektin je hormon masnoga tkiva koji pojačava signalne puteve inzulina, regulira hepatalnu glukoneogenezu i metabolizam lipida. U NAFLD-u, adiponektin potiče AMPK i tako smanjuje steatozu jetre (Lin Z et al, 2013). Kod bolesnika s DMT2 i metaboličkim sindromom postoji relativni manjak adiponektina. Osim učinka na makrofage i adiponektin, GLP analozi direktno inhibiraju upalne citokine iz adipocita i upalne signale puteve (NF- κ B i JNK signalni put) prisutne u kroničnoj upali (Zhang L et al, 2013). Također, GLP analozi smanjuju C- reaktivni protein (CRP) koji je najosjetljiviji marker upalnog procesa i kao takav služi za procjenu stadija jetrene upale. Navedenim učincima, inkretinski mimetici smanjuju kroničnu upalu masnog tkiva koja značajno doprinosi inzulinskoj rezistenciji i progresiji NAFLD-a u teže oblike poput NASH-a, fibroze i ciroze.

Aktivnost enzima DPP-4 povišena je u različitim stadijima NAFLD-a, od steatoze jetre do NASH-a. Ovaj enzim raste u korelaciji s akumulacijom masti u jetri i razvojem upale. Istraživanja provedena na bolesnicima koji boluju od NAFLD-a i DMT2 pokazala su da inhibitori DPP-4 poboljšavaju postprandijalnu glukoregulaciju i smanjuju povišene jetrene enzime (Iwasaki et al, 2011). Sitagliptin, inhibitor DPP-4 enzima, ne ostvaruje indirektni učinak na smanjenje tjelesne mase, no smanjuje hepatalnu steatozu zbog čega bi u budućnosti mogao postati terapijska alternativa inkretinskim mimeticima u liječenju NAFLD-a (Brunton S 2014).

9. Inkretinska terapija i nuspojave

Terapija utemeljena na inkretinima ima odličan potencijal kod bolesnika koji istovremeno boluju od NAFLD-a i DMT2 jer ima djelotvoran učinak na glukoregulaciju, postiže značajno smanjenje tjelesne težine i poboljšava lipidni metabolizam. Na taj način zadovoljava većinu patoloških stanja prisutnih kod NAFLD-a i DMT2. Za sada, u kliničkoj praksi u liječenju NAFLD-a kod bolesnika s DMT2 koriste se samo analozi GLP receptora jer postižu superiorniji učinak u regulaciji glukoze i smanjenju tjelesne težine od inhibitora DPP-4 koji imaju neutralan učinak na tjelesnu masu (Brunton S. 2014).

Europska agencija za lijekove (EMA) indicira inkretinske mimetike prvenstveno u liječenju DMT2 kod pretilih bolesnika s indeksom tjelesne mase (ITM) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ i s nereguliranom glikemijom nakon neuspješne primjene dva oralna hipoglikemika u maksimalno podnošljivim dozama. Dosadašnja istraživanja GLP-agonista pretežito su bila usmjerena samo na terapiju DMT2, stoga se oni ne primjenjuju u bolesnika sa steatozom jetre bez DMT2 (Armstrong MJ et al. 2015). Od inkretinskih mimetika FDA je za sada odobrila samo liraglutid za liječenje NAFLD-a i DMT2, dok se ostali koriste samo u liječenju DMT2.

Eksenatid ima poluvrijeme raspada od 2 do 4 sata. Zbog toga se primjenjuje dva puta na dan subkutanom načinom, jedan sat prije jutarnjeg i večernjeg obroka kao monoterapija ili u kombinaciji s nekim oralnim hipoglikemicima, izuzev DPP-4 inhibitora. Također, postoji dugodjelujući eksenatid (*extended release exenatide*) koji se primjenjuje jednom tjedno, a pokazao se djelotvornijim u smanjenju Hb1Ac-a i redukciji tjelesne težine u odnosu na eksenatid koji se primjenjuje dva puta na dan. Osim s oralnim hipoglikemicima, eksenatid se može primjenjivati u kombinaciji s bazalnim inzulinom s kojim, u odnosu na monoterapiju inzulinom, ostvaruje djelotvorniji učinak na steatozu jetre kod bolesnika s DMT2 i NAFLD-om. Taj učinak je posljedica njegova povoljnoga utjecaja na tjelesnu težinu za razliku od inzulina koji sam djeluje lipogeno (Tobin GS et al, 2012). Također, eksenatid se može primjenjivati u kombinaciji s pioglitazonom s kojim postiže puno veći učinak na smanjenje masti u jetri i triglicerida u plazmi u odnosu na samostalnu primjenu pioglitazona (Sathyanarayana P, 2011).

Pojedine studije su pokazale dominantnost primjene eksenatida u odnosu na oralne hipoglikemike u smanjenju tjelesne težine (manji ITM i manji opseg struka) i jetrenih enzima (ALT-a i ALP-a) (Blaslov et al. 2014).

Liraglutid je inkretinski mimetik koji se primjenjuje subkutano jednom dnevno. Zbog 97 % - tne istovjetnosti endogenom GLP-1 hormonu, liraglutid ne dovodi do stvaranja protutijela (Feinglos et Al. 2005). Kao i eksenatid, smije se dodati već postojećoj terapiji metforminom i/ili tiazoldindionom. Također, liraglutid se može dodati sulfonilureji, kombinaciji sulfonilureje s metforminom ili bazalnom inzulinu s kojima ostvaruje bolji učinak u postprandijalnoj regulaciji glukoze. Budući da liraglutid u kombinaciji s ovim lijekovima nosi rizik od nastanka hipoglikemije, treba razmotriti smanjenje doze (Ohki T et al 2012). Velika prospektivna studija LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) iz 2013. bavila se ispitivanjem učinka liraglutida na jetrene parametre kod 2241 bolesnika koji su imali povišene razine ALT-a i detektiranu steatozu jetre. Pokazalo se da terapija liraglutidom, u odnosu na placebo, značajno smanjuje razinu ALT-a i poboljšava jetrenu steatozu neovisno o smanjenju tjelesne mase i regulaciji HbA1c-a (Armstrong MJ, Houlihan et al. 2013). Druga studija LEAN iz 2015. (*Liraglutide efficacy and action in NASH*) proučavala je učinak liraglutida na jetru kod bolesnika s povišenim ALT-om i NASH-om dokazanim biopsijom jetre. U ovoj 48-tjedana dugoj studiji, pokazalo se da je u 39% pacijenta koji su primali liraglutid u ovom razdoblju uočena potpuna regresija NASH-a bez pogoršanja fibroze u usporedbi s 9% bolesnika na placebo. Također, u ovoj studiji u više od 82% bolesnika uočeno je smanjenje jetrene steatoze (Armstrong MJ, Gaunt et al. 2015).

Terapija GLP analozima može biti ograničena relativno čestim gastrointestinalnim nuspojavama kao što su povraćanje, proljev i mučnina, ali i perkutanom načinom primjene. Uz to, veliki nedostatak inkretinske terapije je manjak dugoročnih kliničkih iskustava. Iako je eksenatid siguran lijek i do sada na bolesnicima nisu zabilježene dugoročne neželjene posljedice, u nekim ispitivanjima postoje naznake većeg rizika akutnoga i kroničnoga pankreatitisa i karcinoma gušterače (Nachnani JS et al. 2010). Terapija liraglutidom nije uzrokovala pojavu pankreatitisa niti na animalnim modelima, ali je zabilježen porast razine kalcitonina te pojava karcinoma štitne žlijezde. FDA i EMEA, u kontroliranim retrospektivnim ispitivanjima nisu dokazale da je

primjena ovih lijekova povezana s pankreatitisom i karcinomom pankreasa (Elashoff M 2011). Kontraindikacije za primjenu inkretinskih mimetika su: šećerna bolest tipa 1, gastropareza, upalne bolesti crijeva, teška bubrežna insuficijencija, trudnoća i dojenje.

Inhibitori DPP-4, iako nisu uvršteni u kliničku praksu liječenja NAFLD-a, predstavljaju drugu liniju liječenja DMT2 kod kojeg drugim oralnim hipoglikemicima, pretežito metforminom i/ili sulfonilurejom, nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije. Također, mogu se smatrati prvom linijom liječenja DMT2 kod bolesnika koji imaju visoki rizik nastanka hipoglikemije ili kod kojih je metformin kontraindiciran. Uzimaju se peroralnim putem kao monoterapija, u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima (sulfonilureja, metformin ili tiazolidindioni) ili se mogu kombinirati s inzulinom (Deacon et Lebovitz 2016). U liječenju DMT2, inhibitori DPP-4 poželjna su terapijska alternativa derivatima sulfonilureje jer potiču lučenje inzulina kada je povišena koncentracija glukoze u krvi, ali ne i u slučaju normoglikemije, što ograničava rizik od hipoglikemije. Nadalje, inhibitori DPP-4 imaju neutralan učinak na tjelesnu masu, dobru podnošljivost i jednostavno se primjenjuju, no pokazuju manju učinkovitost u glukoregulaciji naspram sulfonilureje. Doza inhibitora DPP-4 ne treba se prilagođavati vremenu obroka te u istraživanjima nisu povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom (Green JB et al, 2015).

Sitagliptin je visoko selektivan inhibitor DPP-4 enzima koji se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom i/ili pioglitazonom. U kombinaciji s ovim lijekovima sitagliptin se uvodi kao drugi lijek. Ima dugo vrijeme poluraspada zbog čega se uzima kao jednodnevna terapija. Eliminira se pretežito u nepromijenjenom obliku putem bubrega te je kod bolesnika s renalnim oštećenjem potrebna prilagodba doze i nadziranje bubrežne funkcije (Deacon et Lebovitz 2016). Alogliptin se, kao i sitagliptin, izlučuje i do 70% u nepromijenjenom obliku mokraćom te kod primjene u bolesnika s renalnim oštećenjem, također, zahtijeva prilagodbu doze. Poluvrijeme raspada mu je dugo (21 h) što omogućuje jednodnevnu primjenu. Vildagliptin se primjenjuje dva puta dnevno jer mu je vrijeme poluraspada relativno kratko (do 3h) te ima sličan učinak sitagliptinu i alogliptinu u regulaciji glukoze (Guerci B et al. 2012). Izlučuje se pretežito urinarnim putem, a samo 15% probavnim

sustavom. Za razliku od njih, linagliptin se velikim dijelom veže za proteine plazme zbog čega se svega 5% eliminira putem bubrega, a ostatak se izlučuje bilijarnim putem (95%).

Za razliku od inkretinskih mimetika, inhibitori DPP-4 nemaju značajnijih gastrointestinalnih i sistemskih nuspojava. Nuspojave DPP-4 inhibitora su rizik pojave respiratornih infekcija (nazofaringitis), nastanak urtikarije ili angioedema, glavobolja i supresija prirodnog odgovora na upalu (Regalado S et al. 2012). Dozu ovih lijekova, osim linagliptina, potrebno je reducirati pri oštećenju bubrega. Naspram ostalih hipoglikemika, poput sulfonilureje, nemaju interakcije s drugim lijekovima što ih čini sigurnima za primjenu. Kontraindicirani su kod bolesnika s umjerenim ili teškim zatajenjem jetre.

Budući da inhibitori DPP-4 ne nose rizik nastanka hipoglikemije, ne utječu na povećanje tjelesne mase i ne povećavaju kardiovaskularni rizik, sve se više primjenjuju u ranoj fazi liječenja DMT2. Iako im je cijena viša u odnosu na sulfonilureju, imaju prednost u starijih bolesnika kod kojih je hipoglikemija posebno opasna te u bolesnika kod kojih je zbog profesionalne djelatnosti i popratnih bolesti povećan rizik od hipoglikemije. U bližoj budućnosti očekuje se da će primjena inhibitora DPP-4 naći svoje mjesto i u liječenju NAFLD-a (Deacon et Lebovitz 2016).

10. Zaključak

NAFLD je vodeći uzrok kroničnog oštećenja jetre u Zapadnom svijetu. Porastom prevalencije pretilosti i metaboličkog sindroma sve je više prepoznatljiv kao ozbiljan zdravstveni problem djece i odraslih. Uključuje niz patoloških stanja, od nealkoholne masne jetre do NASH-a. Nealkoholna masna jetra podrazumijeva steatozu jetre s ili bez prisutnosti znakova baloniranja hepatocita i za razliku od NASH-a, nema patohistološkog oštećenja hepatocita i znakova fibroze jetre (Kleiner et Brunt 2012). NAFLD nosi i povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti, DMT2 te kronične bubrežne bolesti. U patofiziologiji najveću ulogu imaju inzulinska rezistencija, oksidativni stres u mitohondrijima i upalni odgovor disfunkcionalnog masnog tkiva. Isprepletanjem ovih mehanizama dolazi do nakupljanja lipida u jetri zbog čega prvotno nastaje steatoza koja može progredirati u teže oblike poput ciroze i HCC-a. Inkretini su endogeni hormoni koje proizvode stanice probavnog trakta i sudjeluju u održavanju glukoregulacije, metabolizma lipida, regulaciji krvnog tlaka, neuroprotekciji i brojnim drugim funkcijama. Budući da ih brzo razgrađuje enzim DPP-4, nisu primjenjivi za kliničku uporabu. Terapija bazirana na inkretinima pokazala se u eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima iznimno uspješnom. Inkretinski mimetici ili GLP analozi lijekovi su koji u terapiji steatoze jetre neizravnim putem postižu smanjenje masti u jetri poboljšanjem inzulinske osjetljivosti, supresiju apetita, odgođeno pražnjenje želuca i smanjenje tjelesne težine. Direktnom aktivacijom GLP receptora na hepatocitima, inkretinski mimetici smanjuju steatozu i upalu u jetri. Njihovi najpoznatiji predstavnici su eksenatid i liraglutid. Inhibitori DPP-4, u praksi poznatiji kao gliptini, ostvaruju učinke na poboljšanje jetrene steatoze i glukoregulaciju, dok na tjelesnu težinu ostvaruju neutralan učinak naspram GLP-analoga. U odnosu na ostale hipoglikemike, ističu se povoljnim utjecajem na tjelesnu težinu i regulacijom glukoze uz manji rizik hipoglikemije. Iako se za sada koriste prvenstveno u terapiji bolesnika s DMT2, inhibitori DPP-4 imaju veliki potencijal i u liječenju NAFLD-a. GLP analog liraglutid jedini je uvršten u terapiju steatoze jetre, ali se za sada primjenjuje samo kod bolesnika s DMT2. U budućnosti se očekuje da će nove spoznaje o utjecaju gena na metabolizam inzulina i drugih hormona uroditi razvojem specifičnije terapije u liječenju NAFLD-a.

11. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, profesorici dr.sc. Lei Smirčić-Duvnjak, na stručnim savjetima kojima mi je olakšala pisanje ovoga rada.

Posebna zahvala mojim roditeljima, Mariji i Jozi, što su vjerovali u mene i bili mi stalna potpora tijekom dosadašnjeg školovanja.

12. Literatura

Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M (2011) The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 45: 195-202.

Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, et al (2013). Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data metaanalysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 37:234-242.

Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Parker R, Barton D, Hall D et al (2015) Liraglutide is effective in the histological clearance of non-alcoholic steatohepatitis in a multicentre, double-blinded, randomised, placebo-controlled phase ii trial. *Gut* 64:A9.

Almeda-Valdés P., Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas C.A (2009) Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 8(Suppl 1): S18–S24.

Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L (2014) Incretin based therapies: A novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease *World J Gastroenterol* 20(23): 7356-7365.

Brunton S (2014). GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *International Journal of Clinical Practice*. 68(5):557-567.

Blaslov K., Zibar K., Bulum T., Duvnjak L. (2014) Effect of exenatide therapy on hepatic fat quantity and hepatic biomarkers in type 2 diabetic patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 38(3). Str. 61- 3.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur. (2015) Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55: 2003-5.

Cusi K (2012) Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012 ;142:711–25

Campbell and Drucker (2013) Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action, Cell Metabolism. Vol 17:819–837.

Chao-lin L, Lu-jie Z, Xin-li Z, Hui-xiao W, Jia-jun Z (2015) Review on the Effect of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Huazhong Univ Sci Technol 35(3) :333-336.

Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ (2013) Clinical Application of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab (Seoul) 28(4): 262–274.

Deacon C. F., Lebovitz H. E.(2016) Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas, Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 333–347.

Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M, Smircic Duvnjak L, Barsic N, Lerotic I. (2009) Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. J Physiol Pharmacol 60: 57-66.

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016). Journal of Hepatology Vol 64: 1388–1402.

Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC (2011) Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagonlike peptide-1-based therapies. Gastroenterology 141: 150-156.

Feinglos MN, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O (2005) Effects of liraglutide (NN2211), a longacting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. Diab Med 22:1016-23.

Fielding CM, Angulo P (2014) Hepatic steatosis and steatohepatitis: Are they really two distinct entities. Curr Hepatol Rep 13: 151-8.

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al (2015) Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 232–242.

Guerci B, Monnier L, Serusclat P et al (2012) Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* 38: 359–366.

Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA (2010) Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 51: 1584-1592.

Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, et al (2011) Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 58: 2103-2105.

Kawano Y, Cohen DE (2013) Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 48(4): 434–441.

Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F et al. (2015) Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 21:739–746.

Kos K, Baker AR, Jernas M, Harte AL, Clapham JC, O'Hare J et al. (2009) DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 11: 285-292

Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P et al. (2011) Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 305:1659–68.

Lee YS, Park MS, Choung JS, Kim SS, Oh HH, Choi CS, HaSY, Kang Y, Kim Y, Jun HS (2012) Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 55:2456-2468.

Levene AP, Goldin RD (2012) The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 61(2): 141–152.

Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, Itoh N, Wang Y, Bornstein SR, Xu A, Li X (2013) Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* 17(5): 779–89.

Luo J, Xu L, Li J, Zhao S (2015) Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27:193–9.

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

Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, Herndon B, Molteni A, Pandya P, et al (2010) Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 53: 153-159.

Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al (2012) The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal*. 496-453.

Pacifico L, Chiesa C, Anania C, De Merulis A, Osborn JF, Romaggioli S et al (2014) Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 20:9055–9071.

Pinelli NR, Hurren KM (2011) Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45(7 8):850-860.

Portillo-Sanchez et Cusi (2016) Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2:9.

Pratley RE (2007) The new science of GLP-1: effects beyond glucose control. *Johns Hopkins Adv Stud Med* 8: 393-399.

Rakhshandehroo M, Knoch B, Muller M, Kersten S (2010) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *PPAR Res* : 20 str.

Regalado S.A (2012) DPP4 Inhibitors vs. Sulfonylureas . *Patophysiology* 21: 9-13.

Reimann, F, Tolhurst, G, and Gribble F.M (2012) G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab.* 15: 421–431.

Rodriguez A, Ezquerro S, Mendez-Gimenez L, Becerril S, Fruhbeck G (2015) Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 309: E691–714.

Russell-Jones (2011) Current developments in the treatment of diabetes: the incretin therapies. *Diabetes and Vascular Disease* 10: 21-30.

Samson SL, Gonzalez EV, Yechoor V, Bajaj M, Oka K, Chan L (2008) Gene therapy for diabetes: metabolic effects of helper-dependent adenoviral exendin 4 expression in a diet-induced obesity mouse model. *Mol Ther* 16: 1805-1812.

Samson SL, Sathyanarayana P, Jogi M, Gonzalez EV, Gutierrez A, Krishnamurthy R et al. (2011) Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia* 54: 3093-3100.

Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M (2011) Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 19: 2310-2315.

Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, LoombaR (2015) Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 643-54.

Soccio RE, Chen ER, Lazar MA (2014) Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab.* 20:573–91.

Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M (2014) Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, *World J Gastroenterol* 20(48): 18070-18091.

Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT (2015) Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol* 21: 4103-10.

Takaki A, Kawai D, Yamamoto K (2013) Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci* 14(10): 20704–20728.

Thoma C, Day CP, Trenell MI (2012) Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 56: 255-66.

Twigg S, Daja MM, O’Leary BA, Et al. (2016) “Once-daily liraglutide (1.2mg) compared with twice-daily exenatide (10µg) in the treatment of type 2 diabetes patients: an indirect treatment comparison meta-analysis.” *Journal of Diabetes*. Jan:1-29.

Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, et al. (2003) Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 52(3): 701–707.

Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, McGill JB (2012); Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy. *International Journal of Clinical Practice*. 66(12):1147-1157.

Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*; 379: 69-72.

Wang X, Gusdon A, Liu H, Qu S (2014) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol* 20(40): 14821-14830

Willard FS, Sloop KW (2012). Physiology and emerging biochemistry of the glucagonlike peptide-1 receptor. *Exp Diabetes Res* 2012: 470851.

Ziemke F, Mantzoros CS (2010) Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 91:258S–61.

Zhang L, Yang M, Ren H, Hu H, Boden G, Li L, et al (2013) GLP-1 analogue prevents NAFLD in ApoE KO mice with diet and Acp30 knockdown by inhibiting c-JNK. *Liver Int* 33:794-804.

13. Životopis

Rođena sam 29. 12. 1991. u Mostaru (BIH). U Metkoviću sam završila gimnaziju, a nakon toga, 2010. sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Kao jedna od četiri predstavnika Fakulteta, 2015. provela sam jednomjesečnu studentsku stručnu praksu u Austriji, u LKH-u Hartberg, na odjelu Intenzivne medicine u sklopu projekta "Studenti medicine bez granica". Sudjelovala sam u programima razmjene studenata EMSA-e (Europske Medicinske Studentske Organizacije) "Twinning project" sa Sveučilištem Leiden u Nizozemskoj 2015. i Sveučilištem Würzburg u Njemačkoj 2016. Tečno govorim njemački i engleski jezik. Članica sam studentske Kardiološke sekcije.