Inkretini u terapiji šećerne bolesti tipa 2

Celinšćak, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:836212

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sara Celinšćak

Inkretini u terapiji šećerne bolesti tipa 2

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sara Celinšćak

Inkretini u terapiji šećerne bolesti tipa 2

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti, KB Sveti Duh, Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Mire Bakule, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD ... 1
2. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2 ... 2
   2.1 Definicija i klasifikacija ... 2
   2.2 Epidemiologija ... 3
   2.3 Patofiziologija ... 5
   2.4 Klinička slika ... 8
   2.5 Komplikacije povezane sa šećernom bolesti ... 8
   2.6 Dijagnostički postupak ... 9
   2.7 Terapija ... 10
      2.7.1 Početna terapija ... 10
      2.7.2 Kombinirana terapija ... 13
      2.7.3 Inzulinska terapija ... 13
      2.7.4 Bazalni inzulin ... 13
      2.7.5 Inzulin u bolusu ... 13
      2.7.6 Predmiješani inzulin (bifazični inzulin) ... 14
      2.7.7 Kombinirana injekcijska terapija ... 14
3. INKRETINI U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2 ... 18
   3.1. Definicija i inkretinski efekt ... 18
   3.2. Sinteza i metabolizam inkretina ... 19
   3.3. Fiziologija ... 19
   3.4. Patofizologija ... 22
   3.5. Terapijska primjena ... 23
4. AGONISTI GLP-1R ... 25
   4.1. Učinkovitost kontrole glikemije ... 26
   4.2. Kardiovaskularni učinci ... 26
   4.3. Smanjenje tjelesne težine ... 26
   4.4. Indikacije ... 27
   4.5. Kratkodjelujući agonisti GLP-1R ... 28
   4.6. Dugodjelujući agonisti GLP-1R ... 29
   4.7. Mjere opreza ... 31

4.8. Nuspojave 32
5. INHIBITORI DPP-4 33
5.1. Indikacije 34
5.2. Izbor lijeka 34
5.3. Učinkovitost kontrole glikemije 34
5.4. Kardiovaskularni učinci 34
5.5. Nuspojave 36
5.6. Usporedba agonista GLP-1R i inhibitora DPP-4 37
6. ZAKLJUČAK 38
7. ZAHVALE 39
8. LITERATURA 40
9. ŽIVOTOPIS 50

POPIS KRATICA

ACE	angiotenzin konvertirajući enzim (eng. *angiotensin-converting enzyme*)
ALT	alaninska aminotransferaza
ARB	blokator angiotenzinskih receptora (eng. *angiotensin receptor blocker*)
AST	asparginska aminotransferaza
cAMP	ciklički adenozin monofosfat (eng. *cyclic adenosine monophosphate*)
DKA	dijabetička ketoacidoza
DPP-4	dipeptidil peptidaza-4
eGFR	procjena brzine glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate)*
FPG	glukoza u plazmi natašte (eng. *fasting plazma glucose*)
GIP	inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (eng. *glucose-dependent insulinotropic polipeptide)*
GIPR	receptor za inzulinotropni peptid ovisan o glukozi (eng. *glucose-dependent insulinotropic peptide receptor*)
GLP-1	glukagonu sličan peptid 1 (eng. *glucagon-like peptide-1*)
GLP-1R	receptor za glukagonu sličan peptid 1 (eng. *glucagon-like peptide-1 receptor)*
GUP	glukoza u plazmi
HbA1c	glikirani hemoglobin (eng. *glycated hemoglobin*)
IDF	Međunarodna federacija za dijabetes (eng. *International Diabetes Federation*)
IGT	oštećena tolerancija glukoze (eng. *impaired glucose tolerance*)
ITM	indeks tjelesne mase
KVB	kardiovaskularna bolest

OGTT	test opterećenja glukozom (eng. *oral glucose tolerance test*)
MODY	adultni dijabetes u mladih (eng. *maturity onset diabetes of the young*)
SGLT-1	suprijenosnik natrija i glukoze 1 (eng. *sodium-glucose co-transporter 1)*
SGLT-2	suprijenosnik natrija i glukoze 1 (eng. *sodium-glucose co-transporter 2)*
ŠB	šećerna bolest
ŠBT1	šećerna bolest tipa 1
ŠBT2	šećerna bolest tipa 2

SAŽETAK

Inkretini u terapiji šećerne bolesti tipa 2

Autor: Sara Celinšćak

Šećerna bolest (ŠB) jedan je od glavnih javnozdravstvenih problema koji prerasta u pandemiju. Prevalencija šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2) u značajnom je porastu u mlađoj populaciji, na što utječe porast pretilosti. Osam je temeljnih patofizioloških poremećaja, koji se obično nazivaju "*Omniozni oktet*", uključeno u patogenezu ŠBT2. Osnovna terapija ŠBT2 podrazumijeva promjenu životnog stila uz metformin kao antidijabetik prve linije terapije. Terapija druge linije podrazumijeva dodatak drugog oralnog antidijabetika, agonista receptora glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1R) ili inzulina. Sveobuhvatnija definicija uspješnosti liječenja u bolesnika sa ŠBT2 uključuje usporavanje ili zaustavljanje progresije bolesti te redukciju svih čimbenika rizika koji su povezani s mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama (hipertenzija, pretilost, hiperlipidemija, upala). U liječenju ŠBT2 preferiraju se antidijabetici koji osim svog učinka na smanjenje razine glikiranog hemoglobina (HbA1c), imaju izravne pozitivne učinke na druge faktore kardiovaskularnog rizika i nizak rizik od hipoglikemija. Inkretini su nova inovativna terapijska opcija koja uključuje agoniste GLP-1R i inhibitore dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Ovi antidijabetici imaju brojne pozitivne učinke na više mehanizama uključenih u patofiziologiju ŠBT2, uključujući smanjenje tjelesne mase, krvnog tlaka, povoljni učinak na lipidni profil, potencijalni regenerativni učinak na β stanice i nizak rizik od hipoglikemije. Od velike je važnosti dokazani kardioprotektivni učinak nekih agonista GLP-1R.

Ključne riječi: šećerna bolest tipa 2, inzulin, inkretini, GLP-1, GIP, DPP-4

SUMMARY

Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes

Author: Sara Celinšćak

Diabetes is a major public health problem and is emerging as a pandemic. The prevalence of type 2 diabetes (DMT2) is significantly increasing in younger population, which is affected by obesity worldwide. There are eight core defects implicated in the pathogenesis of DMT2 commonly called the "*Ominous Octet".* Pharmacologic therapy of DMT2 has changed dramatically in the last 10 years, with new drugs and drug classes becoming available. The cornerstone of diabetes therapy considers lifestyle changes with metformine added in the first line medication therapy. The second line therapy considers addition of second oral agent, GLP-1R agonist or insulin. A more comprehensive definition of treatment success in patients with DMT2 should include slowing or stopping disease progression and the reduction of all risk factors associated with microvascular and macrovascular diabetic complications (hypertension, obesity, hyperlipidemia, inflammation). We prefer antidiabetic drugs with direct positive impact on other cardiovascular risk factors not only on reducing glycated hemoglobin (HbA1c) and the ones with low risk of hypoglycemia. Incretins are a new innovative therapeutic option that includes GLP-1R agonists and DPP-4 inhibitors. These antidiabetic agents have a number of positive effects on multiple mechanisms involved in pathophysiology of the T2DM, including weight loss, reduction of blood pressure, beneficial effect on the lipid profile, potential regenerative effect on beta cells, and low risk of hypoglycaemia. Of great significance is the proven cardioprotective effect of some GLP-1R agonists.

Key words: type 2 diabetes mellitus, GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors

1. UVOD

Šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) složen je metabolički poremećaj karakteriziran hiperglikemijom, a glavni patofiziološki mehanizmi su inzulinska rezistencija i insuficijencija β stanica gušterače s posljedičnom manjkavom sekrecijom inzulina. Učestalost ŠBT2 je u stalnom porastu, a povezuje se s porastom broja pretilih osoba u svijetu. Zbog svoje progresivne naravi ŠBT2 dovodi do razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Početna terapija hiperglikemije u bolesnika sa ŠBT2 uključuje farmakoterapiju metforminom uz promjenu životnih navika, dijetu, tjelovježbu i edukaciju. Farmakološka terapija ŠBT2 se značajno unaprijedila zadnjih desetak godina s čitavim nizom novih antidijabetika na tržištu, s novim inovativnim mehanizmima djelovanja. Međutim, iako se broj bolesnika sa ŠBT2 koji postižu ciljne razine glikiranog hemoglobina (HbA1c) stalno povećava, znatan broj bolesnika (>50%) i dalje ne uspijeva postići HbA1c<7%. (1,2) Osim toga, kako bi kod bolesnika sa ŠBT2 postigli smanjenje makrovaskularnih komplikacija potrebna je, osim adekvatne glukoregulacije, i kontrola svih drugih faktora kardiovaskularnog rizika.(1,2) Unatoč poboljšanjima u terapiji hiperglikemije, dislipidemije i hipertenzije, samo oko 20% bolesnika sa ŠBT2 postiže ovaj kompozitni cilj odnosno ciljne vrijednosti svih faktora kardiovaskularnog rizika: glukoze, lipida i krvog tlaka. (1,2) Nadalje, dio antidijabetika ima neželjene nuspojave, kao što su hipoglikemija i debljanje, koje mogu smanjiti suradljivost bolesnika. Inkretinska terapija nudi nove mogućnosti u liječenju ŠBT2. Inkretini su peptidni hormoni koji se sintetiziraju u crijevnim endokrinim stanicama te se izlučuju na poticaj unesene hrane. U organizmu posreduju razne inzulinotropne učinke. Naime, primjećeno je da oralno unesena glukoza uzrokuje jaču sekreciju inzulina nego intravenski unesena glukoza. Ovaj fenomen naziva se inkretinski učinak, a pridonosi lučenju inzulina u prvoj fazi s 50-70%. Glavni inkretini u ljudi su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (GIP). Važni mehanizmi kojima inkretini pozitivno djeluju na kontrolu glikemije su poticanje sekrecije inzulina iz β stanica gušterače i smanjenje sekrecije glukagona. Osim toga GLP-1 ima i druge povoljne kardiovakularne učinke, uključujući učinak na snižavanje krvnog tlaka, smanjenje tjelesne težine i povoljan učinak na lipidni profil. Ubrzo nakon što se izluče iz crijeva, GLP-1 i GIP budu inaktivirani enzimom dipeptidil peptidazom-4 (DPP-4), što rezultira kratkim poluvijekom njihovih bioaktivnih oblika.

Temeljeno na pozitivnim učincima inkretina na kontrolu glikemije, razvijene su dvije strategije za terapijsku primjenu, agonisti GLP-1 receptora i inhibitori DPP-4.

2. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2

2.1 Definicija i klasifikacija

ŠBT2 je kronična, progresivna, degenerativna bolest karakterizirana poremećajem metabolizma glukoze zbog smanjene osjetljivosti stanica na inzulin i/ili manjkave funkcije gušterače. Svakih nekoliko godina Društvo za dijabetes provodi reevaluaciju trenutnih preporuka za klasifikaciju, dijagnozu i terapiju šećerne bolesti, prema novim informacijama iz kliničkih istraživanja i kliničke prakse.

Dijabetes se može klasificirati u sljedeće kategorije (1) :

1. Dijabetes tip 1 (nastaje zbog autoimunog razaranja β stanica što obično dovodi do potpune deficijencije inzulina)
2. Dijabetes tip 2 (nastaje zbog progresivnog gubitka funkcije β stanica i inzulinske rezistencije)
3. Gestacijski dijabetes (dijabetes dijagnosticiran u drugom ili trećem trimestru trudnoće, a nije se očitovao prije trudnoće)
4. Specifični oblici dijabetesa drugih uzroka, npr. endokrinopatije ili monogenski sindromi. Tu spadaju neonatalni dijabetes, adultni dijabetes u mladih (MODY), bolesti egzokrinog dijela gušterače (npr. cistična fibroza) i dijabetes uzrokovan lijekovima ili kemikalijama (npr. kod upotrebe kortikosteroida, u liječenju HIV/AIDS-a ili nakon transplantacije organa)

2.2 Epidemiologija

Šećerna bolest (ŠB) jedan je od najvećih globalnih javnozdravstvenih problema 21. stoljeća. Prema službenim podacima Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) iz 2015. godine procijenjeno je da trenutno 415 milijuna ljudi u svijetu, odnosno 8,8% odrasle populacije u dobi 20-79 godina, boluje od ŠB. (2)

Također se smatra da još 193 milijuna ljudi ima nedijagnosticiranu ŠB te su stoga u velikoj opasnosti od razvoja komplikacija. Uz to 318 milijuna ljudi ima predijabetes, što ih dovodi u visoki rizik za razvoj bolesti. Prema podacima o porastu incidencije procjenjuje se da će do 2040. godine 642 milijuna ljudi bolovati od ŠB. (2)

U razvijenim zemljama 87-91% ljudi sa ŠB ima ŠBT2, 7-12% ima ŠBT1, a 1-3% ostale oblike. (3,4,5,6,)

Prevalencija oba glavna tipa ŠB je u porastu, unatoč tome što se ŠBT2 u mnogim slučajevima može spriječiti ili barem odgoditi. Uzrok porasta broja oboljelih od ŠBT1 je zasad nepoznat. Porast broja oboljelih od ŠBT2 objašnjava se pak nekim globalnim trendovima kao što su urbanizacija, nezdrava prehrana i smanjena tjelesna aktivnost. (2)

Iako je ŠBT1 manje učestala od tipa 2, i dalje se bilježi porast od 3% godišnje, pretežito među djecom. Oko 86 000 djece godišnje razvije ŠBT1. Bez inzulinske terapije, očekivano trajanje života za dijete sa ŠBT1 je vrlo kratko. (2)

Zbog povećanog korištenja zdravstvenih usluga, smanjene produktivnosti i potrebe za dugoročnom zdravstvenom skrbi ŠB ima znatan ekonomski utjecaj na države i nacionalne zdravstvene programe. Većina zemalja potroši između 5% i 20% zdravstvenog proračuna na ŠB. (7)

ŠB i njene komplikacije globalno su jedan od glavnih uzroka smrti, stoga je izuzetno bitno podizanje svijesti o bolesti te edukacija u svrhu što ranijeg postavljanja dijagnoze te pravovremenog i adekvatnog liječenja kako bi se spriječio ili barem usporio razvoj kroničnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija.

Table 3.1 *IDF Diabetes Atlas* global estimates, 2015 and 2040

	2015	2040
Total world population	7.3 billion	9.0 billion
Adult population (20-79 years)	4.72 billion	6.16 billion
Child population (0-14 years)	1.92 billion	-
Diabetes (20-79 years)		
Global prevalence	8.8% (7.2-11.4%)	10.4% (8.5-13.5%)
Number of people with diabetes	415 million (340-536 million)	642 million (521-829 million)
Number of deaths due to diabetes	5.0 million	-
Health expenditure due to diabetes (20-79 years)		
Total health expenditure, R=2* 2015 USD	673 billion	802 billion
Hyperglycaemia in pregnancy (20-49 years)		
Proportion of live births affected	16.2%	-
Number of live births affected	20.9 million	-
Impaired glucose tolerance (20-79 years)		
Global prevalence	6.7% (4.5-12.1%)	7.8% (5.2-13.9%)
Number of people with impaired glucose tolerance	318 million (212.2-571.6 million)	481 million (317.1-855.7 million)
Type 1 diabetes (0-14 years)		
Number of children with type 1 diabetes	542,000	-
Number of newly diagnosed cases each year	86,000	-

* See Glossary

IDF Diabetes Atlas · Seventh Edition

Slika 1. Rasprostranjenost dijabetesa, globalne procjene za 2015. i 2040. godinu
(preuzeto sa: http://www.diabetesatlas.org/)

2.3 Patofiziologija

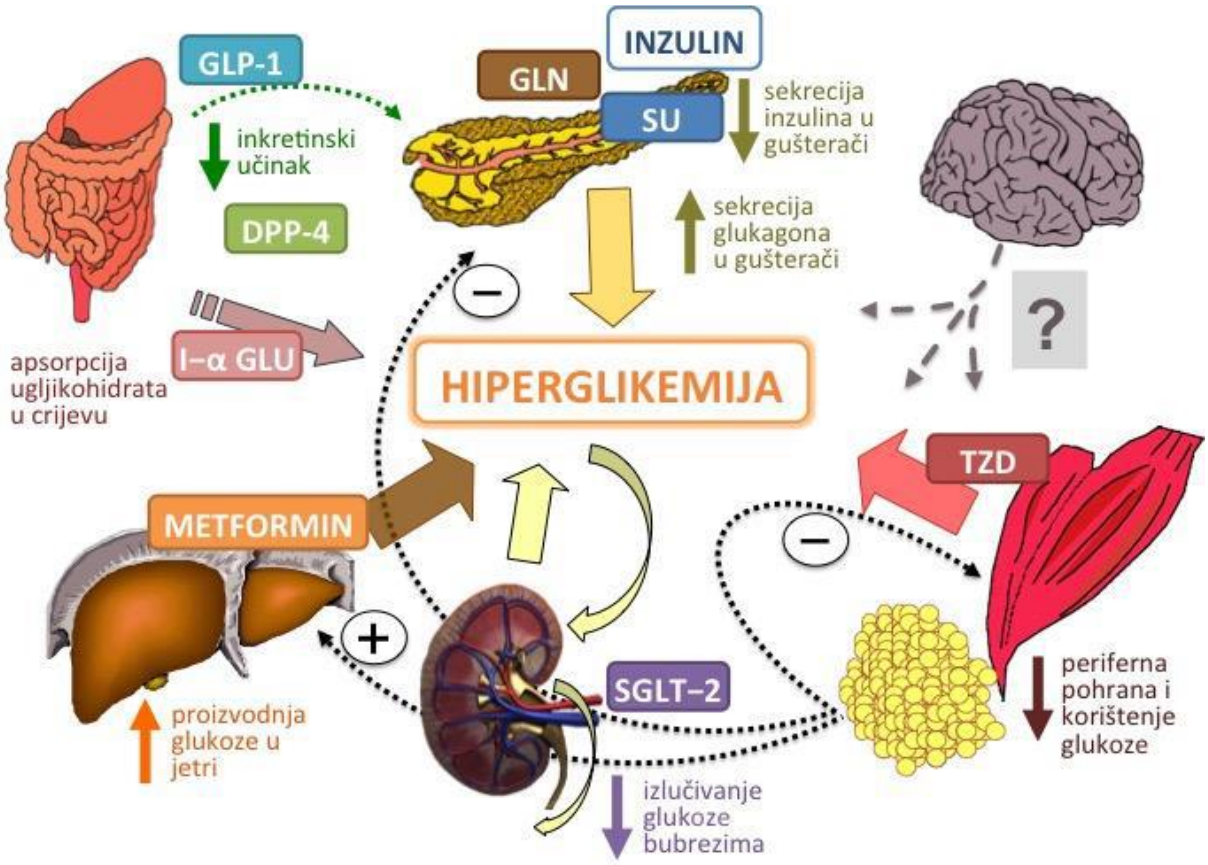
ŠBT2 je heterogena je i prema patogenezi i prema kliničkoj manifestaciji, što je važna polazišna osnova prilikom odabira optimalne terapijske strategije za pojedinog bolesnika. Koncentracija glukoze u plazmi (GUP) ovisi o ulasku glukoze iz probavnog sustava u krvotok, oslobađanju glukoze iz tjelesnih rezerva, poput glikogena koji je pohranjen u jetri i mišićima procesom glikogenolize te o sintezi glukoze procesom glukoneogeneze u jetri i nekim drugim organima. S druge strane, koncentracija GUP-a ovisi i o potrošnji glukoze u perifernim tkivima za neposrednu proizvodnju energije u stanici ili za stvaranje spojeva koji služe za pohranu energije. (8,9)
Inzulin je od svih hormona uključenih u regulaciju glikemije najvažniji, iako važnu ulogu u fiziološkim uvjetima imaju i glukagon, hormon rasta, kortizol te kateholamini, koji se često nazivaju i kontraregulatornim hormonima, jer antagoniziraju učinak inzulina. Osim njih, drugi hormoni poput peptida sličnoga glukagonu, melatonina i amilina također sudjeluju u održavanju homeostaze GUP-a. (10,11,12)
Inzulin se oslobađa bifazično. Prva je faza kratkotrajna, traje desetak minuta, a slijedi nakon porasta koncentracije GUP-a, koji je obično izazvan obrokom bogatim ugljikohidratima. (13) Oštećenje ove faze izlučivanja inzulina ima za kliničku posljedicu postprandijalni porast koncentracije GUP-a. Druga je faza sekrecije inzulina dugotrajna, ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma te je odgovorna za održavanje koncentracije glukoze u krvi u preprandijalnom stanju, ali i za niz drugih učinaka. (14) Inzulin se luči u portalni krvotok, a svoj učinak prijenosa glukoze u unutrašnjost stanice ostvaruje vezanjem na inzulinski receptor u jetri i drugim perifernim tkivima (uglavnom skeletnim mišićima i masnim stanicama). (13,14,15)

Hiperglikemiju u ŠBT2 uzrokuju tri osnovna patofiziološka procesa: inzulinska rezistencija s posljedičnim smanjenim utokom glukoze u stanice perifernih tkiva, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre i oštećena sekretorna funkcija β stanica gušterače. (16,17) U kompenziranoj fazi poremećaja homeostaze glukoze u organizmu prisutna je hiperinzulinemija. Međutim, kada β stanice više ne mogu izlučivati primjerenu količinu inzulina kojom bi se mogla kompenzirati inzulinska rezistencija, nastaje hiperglikemija. Na kraju dolazi do zatajenja β stanica pri čemu se smanjuju sinteza, pohrana i sekrecija inzulina. (18) U ŠBT2 također izostaje odgovarajuća supresija lučenja glukagona. (19)
Osim β stanične disfunkcije važnu ulogu imaju α stanična i inkretinska disfunkcija.

Inkretini su crijevni hormoni koji sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Najviše su proučavani GLP-1 i GIP. (20) Oni se izlučuju u prisutnosti hrane u probavnom sustavu, a njihov se učinak ostvaruje vezanjem na receptorska mjesta na α i β stanicama gušterače i stanicama drugih tkiva. Time uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Osim toga, inkretini utječu na apetit i motilitet želuca tako što smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca. (21) Oba hormona imaju kratak poluvijek, brzo ih inaktivira enzim DPP-4 pa to ograničava njihov učinak na homeostazu glukoze. (22) U osoba sa ŠBT2 njihovo je lučenje ili djelovanje poremećeno. (23) Povećanje koncentracije GLP-1 u cirkulaciji radi smanjenja koncentracije GUP-a noviji je pristup liječenju ove bolesti. Dvije se terapijske mogućnosti temelje na inkretinima: agonisti GLP-1R (mimetici i analozi) te inkretinski pojačivači, lijekovi koji sprječavaju razgradnju endogenih inkretina inhibirajući enzim DPP-4.

Bubrezi također imaju važnu ulogu u homeostazi glukoze preko procesa glukoneogeneze te iskorištavanjem i reapsorpcijom glukoze s pomoću suprijenosnika natrija i glukoze 1 i 2 (SGLT-1, SGLT-2). (24) SGLT-2 smješteni su u zavijenom segmentu proksimalnih tubula i odgovorni su za 90% reapsorpcije glukoze, dok su SGLT-1 smješteni u ravnom segmentu silaznog dijela proksimalnih tubula i odgovorni su za oko 10% reapsorpcije glukoze. Reapsorpcija glukoze proporcionalno se povećava dok se ne premaši bubrežni prag za glukozu koji iznosi oko 10 mmol/L. Pri koncentracijama GUP-a višim od navedenog praga dolazi do izlučivanja glukoze urinom, odnosno glukozurije. (24) U osoba sa ŠBT2 bubrežni je prag za glukozu povišen, čime se povećava i reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima bubrega i time pridonosi trajno povišenim koncentracijama GUP-a. (25) Ova pojava posljedica je povećane ekspresije SGLT-proteina na membranama bubrežnih tubula koja se javlja u osoba sa ŠBT2. (25) Najnovija skupina oralnih hipoglikemika jesu tzv. SGLT-2-inhibitori, lijekovi koji koče SGLT-2-suprijenosnike i time snižavaju bubrežni prag za glukozu, povećavajući izlučivanje glukoze urinom.

Shematski prikaz heterogenih patofizioloških poremećaja u ŠBT2, kao i primarnih mehanizama djelovanja pojedinih farmakoterapijskih skupina prikazuje slika 2.



SU: sulfonilureja; MET: metformin; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; INH-α-GLU: inhibitori α-glukozidaze; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2

Slika 2. Omniozni oktet- shematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova

(Preuzeto iz: Rahelić D i sur. Croatian guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes. Lijec Vjesn. 2016; 138(1-2):1-21.)

2.4 Klinička slika

ŠBT2 je daleko najčešći tip ŠB kod odraslih (> 90%), a karakterizira ga hiperglikemija te različiti stupanj deficijencije sekrecije inzulina i inzulinska rezistencija. Većina bolesnika je asimptomatska, a hiperglikemija se otkrije tek na rutinskoj laboratorijskoj obradi. Učestalost simptomatske ŠB smanjuje se paralelno s poboljšanim naporima za rano dijagnosticiranje kroz preventivne preglede (screening).

Klasični simptomi hiperglikemije uključuju poliuriju, polidipsiju, učestalo mokrenje noću, zamagljen vid i, nerijetko, gubitak težine. (26)

Ovi se simptomi često ustanove u anamnezi tek nakon što se pokazalo da je vrijednost glukoze u krvi povišena. Poliurija nastaje kada se koncentracija glukoze u u krvi povećava iznad 10 mmol/L, premašujući bubrežni prag za glukozu, što dovodi do povećanja izlučivanja glukoze u urinu. Glikozurija uzrokuje osmotsku diurezu, tj. poliuriju i hipovolemiju, što može dovesti do polidipsije. Bolesnici koji nadoknađuju gubitak volumena koncentriranim šećernim napicima samo još više pogoršavaju hiperglikemiju i osmotsku diurezu. (26)

Rijetko se odrasle osobe sa ŠBT2 mogu prezentirati s hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem, karakteriziranim izrazitom hiperglikemijom bez ketoacidoze, teškom dehidracijom i poremećajem svijesti. Dijabetička ketoacidoza (DKA) kod odraslih bolesnika kao simptom ŠBT2 također nije uobičajena, ali se može pojaviti pod određenim okolnostima (obično u teškim infekcijama ili drugim težim bolestima). (26)

2.5 Komplikacije povezane sa šećernom bolesti

Bolesnici sa ŠB zahtijevaju stalnu procjenu komplikacija povezanih s bolesti. Anamneza i fizikalni status provjeravaju se dva do tri puta godišnje kako bi se dobile informacije o prehrani, tjelesnoj aktivnosti, kontroli glikemije, kardiovaskularnim čimbenicima rizika i komplikacijama. Prilikom svakog posjeta liječniku provodi se provjera krvnog tlaka i pregled stopala, a jednom godišnje bolesnika se upućuje na pregled fundusa oka. Kod bolesnika kod kojih HbA1c nije u ciljnom rasponu i potrebna je prilagodba terapije, HbA1c se mjeri svaka tri mjeseca, a u onih sa stabilnom kontrolom glikemije svakih 6 mjeseci. Jednom godišnje provjerava se lipidni profil i omjer albumin-kreatinin u urinu. (27)

Morbiditet i mortalitet povezani sa ŠBT2 posljedica su makrovaskularnih komplikacija (koronarna bolest, periferna arterijska bolest i cerebrovaskularna bolest) i mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, nefropatija i neuropatija). U ŠBT2 nastup bolesti je postupan, a dijagnoza se često previdi pa dijabetičke komplikacije mogu već biti prisutne u vrijeme postavljanja dijagnoze. (28) Razvoj i progresija komplikacija mogu se usporiti intervencijama kao što su adekvatna kontrola glikemije, krvnog tlaka i lipida, laserska terapija retinopatije i primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima enzima (ACE) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) u prevenciji i terapiji nefropatije. (27)

2.6 Dijagnostički postupak

Kod osoba s tipičnim simptomima (poliurija, polidipsija, polifagija) ili dokazima nekih od komplikacija ŠBT2 potrebno je provesti određene testove za potvrdu dijagnoze (tablica 1). Mjeri se glukoza u plazmi natašte (FPG) ili se provodi test opterećenja glukozom (OGTT) gdje se mjeri vrijednost GUP-a 2 sata nakon oralnog unosa 75 g glukoze ili se mjeri HbA1c. Testovi FPG, OGTT i HbA1c imaju jednaku dijagnostičku vrijednost. (29,30)

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu dijabetesa (1)

FPG≥ 7.0 mmol/L. Stanje natašte je definirano kao nikakav unos kalorija barem 8 sati.*
Ili
2-h nakon opterećenja glukozom≥ 11.1 mmol/L u OGTT-u. Test bi trebao biti proveden kako je propisano od strane WHO, koristeći 75 g bezvodne glukoze otopljene u vodi.*
Ili
HbA1C≥ 6,5%. Test bi trebao biti proveden u labaratoriju koristeći metodu koja je odobrena od strane NGSP i standardizirana od strane DCCT.*
Ili
Kod bolesnika s klasičnim simptomina hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, koristi se nasumična „random“ plazma glukoza ≥ 11.1 mmol/L.*
***Kod postojanja hiperglikemije, rezultati se potvrđuju ponovnim testiranjem**

Testiranje na predijabetes (oštećena tolerancija glukoze-IGT ili povišena glikemija natašte-IFG) trebalo bi se razmotriti u odraslih osoba bilo koje dobi koji su prekomjerne tjelesne težine ili pretili (indeks tjelesne mase-ITM 25 kg/m2) i koji imaju jedan ili više dodatnih rizičnih faktora za ŠB.

Tablica 2. Kriteriji za testiranje na šećernu bolest ili predijabetes u asimptomstskih odraslih osoba (1)

1. Testiranje bi trebalo provesti kod pretilih odraslih osoba (ITM≥25 kg/m^2) koje imaju jedan ili više od navedenih faktora rizika: • HbA1C≥ 5,7%, IGT ili IFG • Šećernu bolest u obitelji • Rasne skupine s većim rizikom (npr. afroamerikanci, latinoamerikanci) • Žene s gestcijskim dijabetesom • Anamneza kardiovaskularne bolesti • Hipertenzija (≥ 140/90 mmHg ili uzimaju terapiju za hipertenziju) • HDL kolesterol < 0.90 mmol/L i/ili trigliceridi > 2.82 mmol/L • Žene sa sindromom policističnih jajnika • Fizička neaktivnost • Dijagnoze koje su povezane s inzulinskom rezistencijom (npr. akantozis nigrikans)
2. Svi bolesnici stariji od 45 godina, trebaju se podvrgnuti testiranju
3. Ako su rezultati uredni, testiranje se ponavlja svake 3 godine, ili češće u prisutnosti predijabetesa ili prisutnosti više rizičnih faktora (1x godišnje)

2.7 Terapija

Cilj liječenja bolesnika sa ŠBT2 je spriječiti ili barem usporiti razvoj mikrovaskularnih i makrovasklularnih komplikacija, a što se postiže dobrom glukoregulacijom, smanjenjem kardiovaskularnih i ostalih dugoročnih rizičnih faktora, izbjegavanjem lijekova koji mogu pogoršati poremećaj metabolizma inzulina ili lipida te minimiziranjem uporabe antidijabetika koji uzrokuju hipoglikemiju. Početna terapija hiperglikemije u bolesnika sa ŠBT2 uključuje farmakoterapiju te edukaciju, s naglaskom na promjenu životnog stila uključujući dijetu, tjelovježbu i smanjenje tjelesne mase.

2.7.1 Početna terapija

Za farmakološkim liječenjem poseže se odmah nakon postavljanja dijagnoze. Prvi lijek izbora je metformin uz osnovne mjere liječenja. (31) Nužno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ako ne postoje kontraindikacije. Primjena metformina omogućava učinkovit i dugotrajan antihiperglikemijski učinak uz vrlo nizak rizik od razvoja hipoglikemije te povoljan učinak na sniženje tjelesne mase neovisno o postojećem ITM (32) Metformin, također, povrh svog učinka na glukoregulaciju, svojim dodatnim povoljnim kardiovaskularnim učincima direktno smanjuje rizik od razvoja makrovaskularnih i

mikrovaskularnih komplikacija. (32) Zbog navedenih prednosti, u osoba kod kojih se jave gastrointestinalne nuspojave usprkos postupnoj titraciji doze, valja razmotriti primjenu formulacije s produljenim oslobađanjem kako bi se poboljšala podnošljivost. (33) Ako je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi, potrebno je odabrati bilo koji drugi oralni ili subkutani neinzulinski antidijabetik u skladu s individualnim potrebama i sklonostima osoba sa ŠB. Pri tome je važno uzeti u obzir učinak pojedinog lijeka na glikemiju u monoterapiji i sve ostale čimbenike koji utječu na ishod liječenja: rizik od hipoglikemije, nuspojave, komorbiditete bolesnika i cijenu. Prema rezultatima kliničkih studija, učinkovitost oralnih i drugih neinzulinskih antidijabetika na snižavanje glikemije općenito je snažna uz primjenu metformina, agonista GLP-1R, derivata sulfonilureje i glinida te tiazolidindiona (očekivano sniženje HbA1c: 1,0 – 1,5%); nešto umjereniji učinak postiže se uz ostale neinzulinske andijabetike (sniženje HbA1c: 0,5 – 1,0%) (tablica 1.). (35) Međutim, navedeni učinak andijabetika u pojedinog bolesnika može biti promijenjen, a najčešće ovisi o početnim vrijednostima HbA1c. (36)

Tablica 3. Prikaz osnovnih karakteristika lijekova za liječenje šećerne bolesti – oralni antidijabetici (36)

Skupina	Djelatna tvar	Primarni fiziološki učinak	Učinkovitost (HbA1c)	Rizik hipoglemije	Utjecaj na tjelesnu masu	Primjena kod oštećene bubrežne funkcije	Primjena kod oštećene jetrene funkcije
BIGVANIDI	Metformin	Smanjenje proizvodnje glukoze u jetri	Snažna	Nizak	Neutralan /gubitak	Prilagodba doze – stadija 3a	Kontraindikacija
DERIVATI SULFONILUREJE	Glibenklamid	Stimulacija lučenja inzulina	Snažna	Umjeren	Povećanje	Kontraindikacija – stadija 3b	Teško oštećenje-kontraindikacija
	Gliklazid						
	Glimepirid						
INHIBITORI α-GLUKOZIDAZE	Akarboza	Usporavanje razgradnje i apsorpciju UH	Umjerena	Nizak	neutralan	Kontraindikacija – stadija 3b	Teško oštećenje – kontraindikacija
TIAZILIDINDIONI	Pioglitazon	Poboljšanje inzulinske osjetljivosti	Snažna	Nizak	Povećanje	Kontraindikacija – stadija 5	Kontraindikacija
GLINIDI	Repaglinid	Stimulacija lučenja inzulina	Snažna (postprandijalna)	Umjeren	Povećanje	Kontraindikacija – stadija 5	Teško oštećenje – kontraindikacija
	Nateglinid						
Agonisti GLP-1 receptora	Eksenatid	Stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukozi); inhibicija lučenja glukoma (ovisno o glukozi); usporeno pražnjenje želuca; osjećaj sitosti	(postprandijalna)	Nizak	gubitak	Kontraindikacija – stadija 3b	Nije potreba prilagodba doze
	Eksenatid prod. djel.		Snažna				
	Liraglutid		Snažna			Nadzor – stadija 3a	
	Liksisenatid		(postprandijalna)				
	Albiglutid		Snažna			Kontraindikacija – stadija 3b	
	Dulaglutid		Snažna				
DPP-4 inhibitori	Sitagliptin	Stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukozi); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukozi)	Umjerena	Nizak	Neutralan	Prilagodba doze – stadija 3a	Nije potreba prilagodba doze
	Vildagliptin					Prilagodba doze – stadija 3a	Kontradikcija
	Saksagliptin					Prilagodba doze – stadija 3a	Nije potrebna prilagodba doze
	Linagliptin					Nije potrebna prilagodba doze	Nije potrebna prilagodba doze
	Alogliptin					Prilagodba doze – stadija 3a	Teško oštećenje – kontraindikacija
SGLT-2 inhibitori	Kanagliflozin	Smanjenje reapsorpcije glukoze u bubrezima; povećanje glukozurije	Umjerena	Nizak	Gubitak	Prilagodba doze – stadija 3a	Teško oštećenje – kontraindikacija
	Dapagliflozin					Kontraindikacija – stadija 3b	Teško oštećenje – kontraindikacija
	Empaglifozin					Prilagodba doze – stadija 3a	Teško oštećenje – kontraindikacija

Naglašeni tekst označava prednost pojedinog lijeka ili skupine.
GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; eksenatid prod djel: eksenatid s produženim djelovanjem; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2.
Oštećenje bubrežne funkcije: **stadij 3a** – eGFR 45-59 ml/min/1,73m$_2$; **stadij 3b** – eGFR 30-44 ml/min/1,73m$_2$; **stadij 4** – eGFR 15-29 ml/min/1,73m$_2$; **stadij 5** (zatajenje) – eGFR <15 ml/min/1,73m$_2$ (eGFR, eng. *estimated glomerular filtration rate* = procijenjena stopa glomerularne filtracije).

Ako je HbA1c >9% treba razmoriti početnu dvojnu terapiju (Slika 3.) kako bi se brže postigla ciljna vrijednost HbA1c. Prednost inzulina je što je učinkovit i kad drugi lijekovi nisu te bi se trebao razmotriti kao dio bilo koje kombinacije ako je hiperglikemija izražena, posebice ako su prisutni neki simptomi ili znakovi katabolizma (gubitak tjelesne težine, ketoza). Inzulin, kao početnu terapiju ŠBT2, (Slika 4.) treba primjeniti ako je GUP > 16.7 mmol/L ili ako je HbA1c > 10% ili ako bolesnik ima simptome hiperglikemije (npr. poliurija ili polidipsija). (37)

2.7.2 Kombinirana terapija

Iako postoje brojna istraživanja koja uspoređuju dvojnu terapiju s monoterapijom metforminom, malo ih direktno međusobno uspoređuje antidijabetike u dvojnoj terapiji kao dodatak metforminu. Usporedna metaanaliza učinkovitosti (38) sugerira da svaka nova klasa neinzulinskog antidijabetika, dodanog početnoj terapiji metforminom, općenito smanjuje HbA1c za približno 0,9-1,1%. Ako se, individualno određeni, ciljni HbA1c ne postigne nakon otprilike 3 mjeseca, potrebno je razmotriti kombinaciju metformina i jednog od šest antidijabetika druge linije: sulfonilureje, tiazolidindiona, inhibitora DPP-4, inhibitora SGLT2, agonista GLP-1R ili bazalnog inzulina (Slika 3.). Ako se nakon 3 mjeseca dvojne terapije još uvijek ne postigne ciljni HbA1c, potrebno je prijeći na kombinaciju triju lijekova (Slika 3.). Opet, ako nakon 3 mjeseca trojne terapije ciljna vrijednost HbA1c nije postignuta, prelazi se na kombiniranu injekcijsku terapiju (Slika 4.). Odluka o odabiru lijeka donosi se uzimajući u obzir želje bolesnika, komorbiditete, različite karakteristike bolesnika, bolesti i lijeka, s ciljem smanjenja razine glukoze u krvi uz smanjenje nuspojava, posebice hipoglikemija. (37)

2.7.3 Inzulinska terapija

Mnogim bolesnicima sa ŠBT2 na kraju je potrebna inzulinska terapija. Progresivnu prirodu ŠBT2 treba pravovremeno, pravilno i objektivno objasniti bolesnicima.

2.7.4 Bazalni inzulin

Bazalni inzulin je najprikladniji početni inzulinski terapijski režim, počevši s 10 jedinica dnevno ili 0,1-0,2 jedinica/kg/dan, ovisno o stupnju hiperglikemije. Bazalni inzulin obično se primijenjuje zajedno s metforminom, a ponekad i s drugim dodatnim neinzulinskim antidijabetikom. (37)

2.7.5 Inzulin u bolusu

Mnogim bolesnicima sa ŠBT2 potrebna je, osim bazalnog inzulina, i bolusna doza inzulina za vrijeme obroka. Poželjni su analozi s brzim djelovanjem. Preporučena početna doza inzulina uz obrok je 4 jedinice, 0.1 U/kg ili 10% bazalne doze. Kada se u terapiju uvodi inzulin u bolusu, ako je HbA1c >8%, treba razmotriti smanjenje bazalne doze inzulina. (37)

2.7.6 Predmiješani inzulin (bifazični inzulin)

Predmiješani pripravci inzulina sadrže kombinaciju bazalnog inzulina i brzodjelujućeg inzulina, čime se jednom injekcijom pokrivaju i bazalne i prandijalne potrebe. (37)

2.7.7 Kombinirana injekcijska terapija

Ako je uz prikladno titriranu dozu bazalnog inzulina postignuta prihvatljiva razina FPG (ili ako je doza 0,50 jedinica/kg/dan), a HbAc i dalje ostaje iznad ciljne vrijednosti, treba razmotriti prelazak na kombinacijsku injekcijsku terapiju (Slika 4). Pri uvođenju kombinirane injekcijske terapije, terapija metforminom se nastavlja dok se drugi oralni antidijabetici mogu prekinuti kako bi se izbjegli nepotrebno složeni ili skupi režimi (tj. dodavanje četvrtog antihiperglikemijskog lijeka). Općenito, agonisti GLP-1R ne izostavljaju se iz terapije nakon uvođenja bazalnog inzulina. Sulfonilureje, inhibitori DPP-4 i agonisti GLP-1R uglavnom se obustavljaju kada se u terapiju uvode kompleksniji inzulinski terapijski režimi u odnosu na sami bazalni inzulin.

U bolesnika sa suboptimalnom kontrolom razine GUP-a, osobito onih koji zahtijevaju velike doze inzulina, dodatna uporaba tiazolidindiona ili inhibitora SGLT2 može pomoći u poboljšanju kontrole glikemije i smanjenju potrebne količine inzulina. Jednom kada se započne terapija inzulinom, važna je titracija doze s prilagodbama i bazalnog i brzodjelujućeg inzulina na temelju razina glukoze u krvi i razumijevanja farmakodinamike lijekova.

Istraživanja su pokazala da kombinacija bazalnog inzulina i jedne injekcije brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok nema prednost u odnosu na bazalni inzulin u kombinaciji s agonistom GLP-1R ili u odnosu na dvije dnevne injekcije bifazičnog inzulina (Slika 4.) . (37)

Kombinacija bazalnog inzulina i agonista GLP-1R povezuje se s manje hipoglikemija i s gubitkom tjelesne težine umjesto dobitka na težini, ali može biti manje podnošljiva i ima veću cijenu. (39) Ostale opcije za intenziviranje liječenja uključuju dodavanje jedne injekcije brzogdjelujućeg inzulina (lispro, aspart ili glulizin) prije najvećeg obroka ili obustavljanja bazalnog inzulina i uvođenja predmiješanog inzulina dva puta dnevno, obično prije doručka i prije večere. (40)

Slika 4. opisuje ove opcije, kao i preporuke za daljnje intenziviranje terapije, ako je potrebno, kako bi se postigli ciljevi glikemije. Ako s predmiješanim inzulinom dva puta dnevno još uvijek nisu postignute ciljne vrijednosti HbA1c, treba razmisliti o prebacivanju na tri doze predmiješanog inzulina. (41) Ako su vrijednosti HbA1c s bazalnim inzulinom u kombinaciji s

jednom injekcijom brzodjelujućeg inzulina prije najvećeg obroka u danu još uvijek iznad graničnih vrijednosti, preporuča se prijelaz na bazalni inzulin uz dvije injekcije brzodjelujućeg inzulina prije obroka. Ako nisu postignuti ciljevi glikemije treba razmisliti o prebacivanju bolesnika iz jednog režima u drugi (tri doze predmiješanog inzulina u bazal bolus terapijski režim i obrnuto). (40)

Usprkos svemu navedenomu individualni je pristup zlatni standard u liječenju osoba sa ŠBT2. Ciljeve liječenja i odabir medikamentne terapije treba prilagoditi pojedincu, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne komplikacije i cijenu lijekova. Ranim otkrivanjem i pravodobnim liječenjem ŠB može se izbjeći ili odgoditi razvitak kroničnih komplikacija i poboljšati kvaliteta života osobe sa ŠBT2. (37)

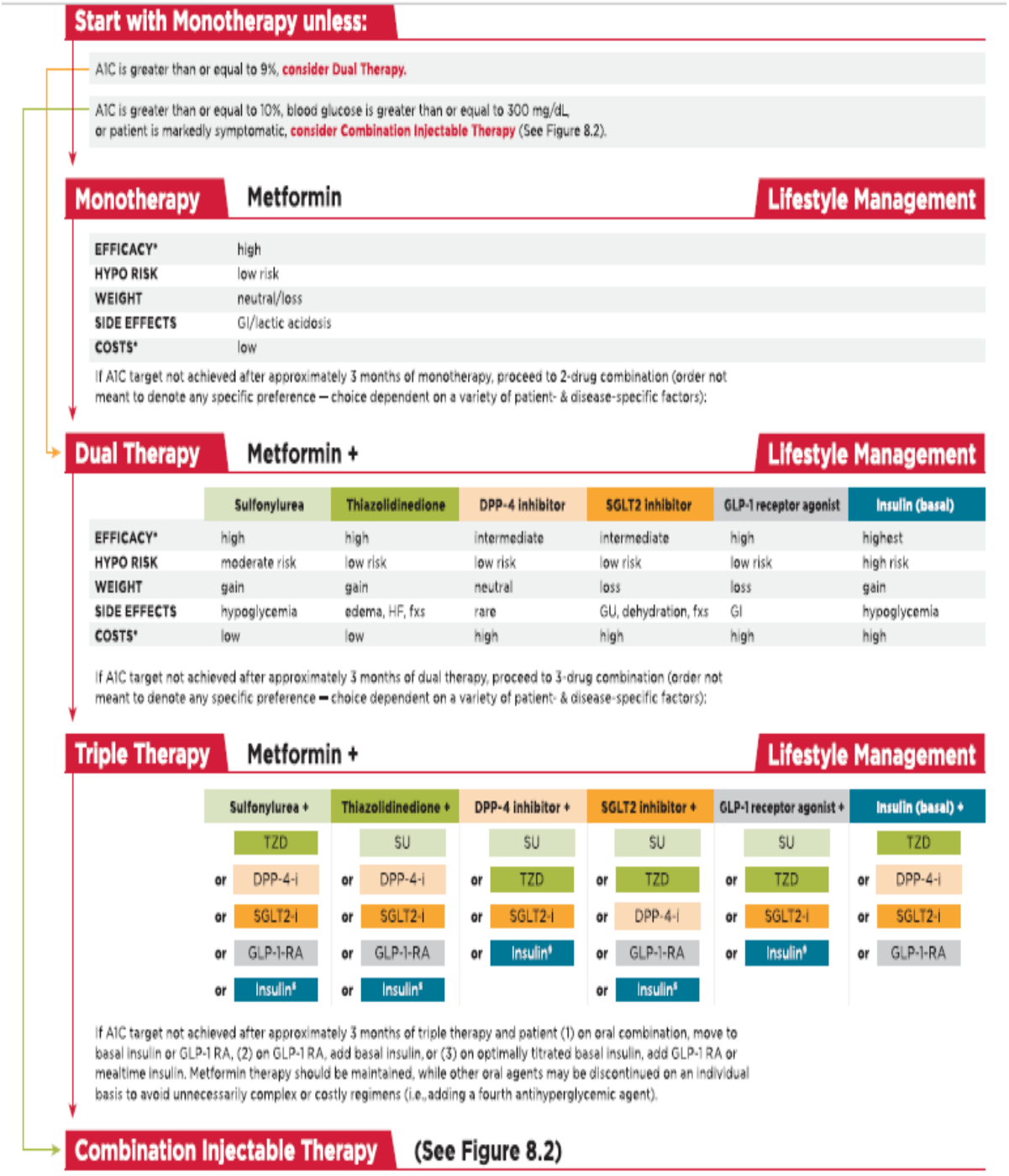


Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 21 for description of efficacy and cost categorization. §Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

Slika 3. Terapija hiperglikemije u šećernoj bolesti tipa 2
(preuzeto iz: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Diabetes Care 2017

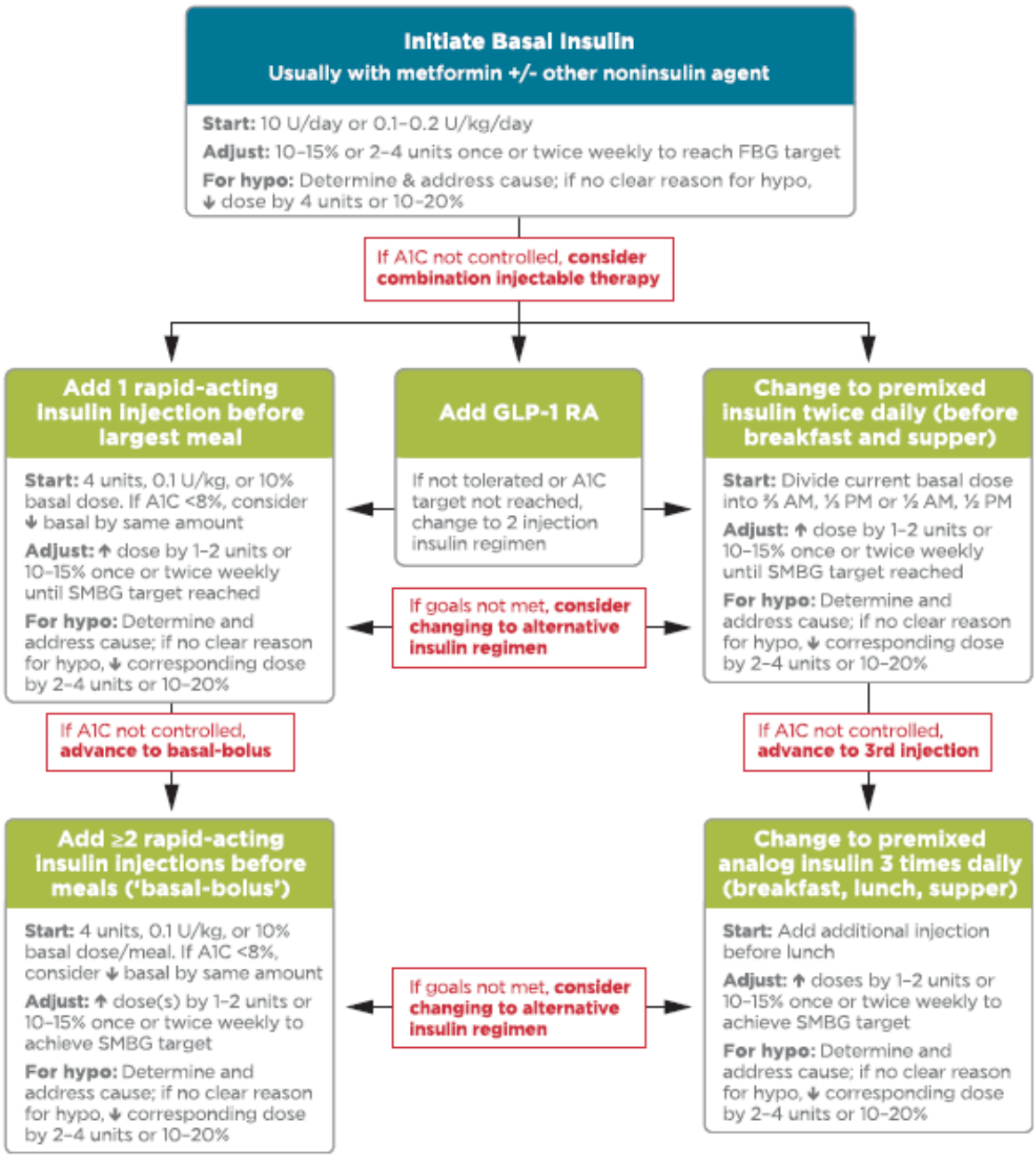


Figure 8.2—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

Slika 4. Kombinirana inzulinska terapija za šećernu bolest tipa 2
(preuzeto iz: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Diabetes Care 2017)

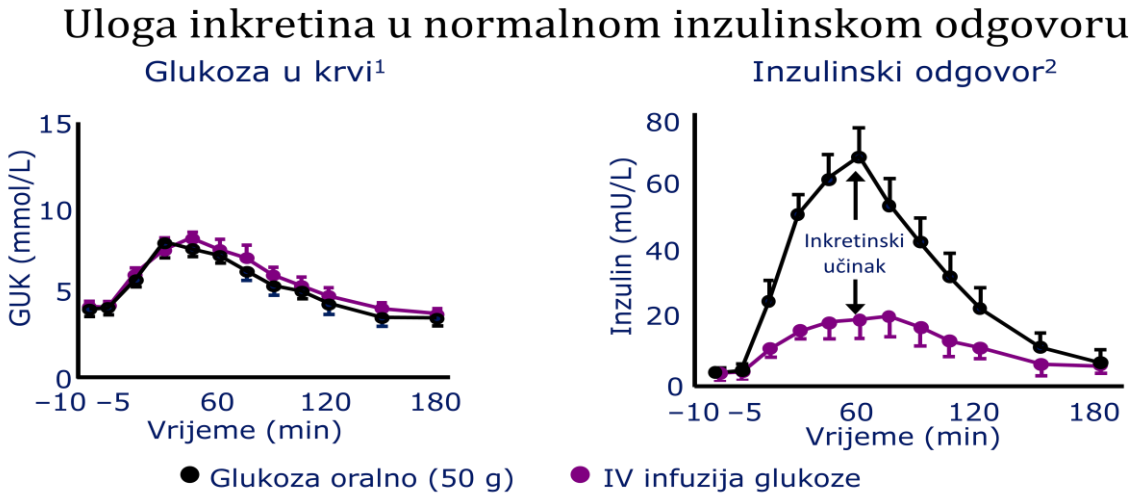
3. INKRETINI U TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2

3.1 Definicija i inkretinski efekt

Inkretini su hormoni koji se izlučuju u crijevima kao odgovor na unos hrane. Glavni inkretinski peptidi su GLP-1 i GIP. Ovi hormoni imaju znatan utjecaj na regulaciju glukoze u krvi. (42)

Primjećeno je da oralni unos glukoze dovodi do većeg porasta inzulina u krvi nego unos glukoze intravenskim putem (Slika 5). Ovaj fenomen naziva se „inkretinski učinak“, a nastaje kao posljedica djelovanja inkretina. GLP-1 i GIP izlučuju se u tankom crijevu unutar nekoliko minuta nakon obroka te pojačavaju sekreciju inzulina iz ß stanica gušterače. Zaslužni su za 50-70% inzulina izlučenog nakon oralno unesene glukoze te pridonose kontroli postprandijalne hiperglikemije. Učinak inkretina na izlučivanje inzulina se održava samo dok se ne dostigne donja razina normalnih vrijednosti glukoze u krvi, čime se umanjuje mogućnost nastanka hipoglikemije. (42)

U ŠBT2 inkretinski učinak je primjetno slabiji. To se pripisuje rezistenciji ß stanica gušterače, a u kasnijim stadijima ŠB i smanjenim razinama GLP-1 i GIP u krvi. (42)



Slika 5. Inkretinski učinak
(preuzeto iz: Nauck M I sur. *Diabetologia* 1986;29:46–52; 2. Wick A & Newlin K. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(suppl 1):623–360)

3.2 Sinteza i metabolizam inkretina

GLP-1 nastaje u endokrinim L-stanicama u distalnom dijelu tankog crijeva i u debelom crijevu, dok GIP stvaraju K-stanice smještene u dvanaesniku i početnom dijelu tankog crijeva.

GLP-1 nastaje iz proglukagona posttranslacijskom obradom djelovanjem enzima prohormon konvertaze. GLP-1 je peptid sastavljen od 30 aminokiselina. Na njegovom C-kraju dolazi do aminacije koja je potrebna za njegove enzimatske aktivnosti. U cirkulaciji GLP-1 postoji u bioaktivnom obliku kao GLP-17-37 i GLP-17-36 amid. Inaktivira se djelovanjem DPP-4 pri čemu nastaju GLP-19-36 amid i/ili GLP-19-37. Zbog brze inaktivacije većina GLP-1 koji se može detektirati u krvi je u inaktivnim oblicima. Ipak, pokazalo se da GLP-19-36 amid i GLP-19-37 imaju veliku kardioprotektivnu ulogu. (43)

GIP se sintetizira iz proGIP uz pomoć prohormon konvertaze 1/3 i izlučuje iz K-stanica tankog crijeva. Odmah nakon sekrecije dolazi do razgradnje GIP1-42 u GIP3-42, također pomoću DPP-4. Za izlučivanje GIP potreban je fizički kontakt između nutrijenata i K-stanica. Kod GLP-1 to nije potrebno jer se hrana u probavnom sustavu već razgradi prije nego dospije do L-stanica u distalnom dijelu tankog crijeva. Naime, GLP-1 se izlučuje odmah nakon unosa hrane, ali prije nego što su razgrađeni nutrijenti dospijeli u crijevo. Do toga dolazi posredstvom endokrinih i živčanih faktora. (43,44)

GLP-1 i GIP in vivo imaju kratko vrijeme poluraspada, 1 do 2 minute. Brzo se razgrađuju u neaktivne oblike djelovanjem DPP-4. DPP-4 je serinska peptidaza koja inaktivira peptide s alaninskim, prolinskim ili serinskim ostatnim skupinama odcjepljujući skupine s N-terminalnih dijelova proteina. DPP-4 svojim enzimatskim djelovanjem inaktivira i niz drugih polipeptida kao što su faktori rasta, kemokini, neuropeptidi i vazoaktivni peptidi. (42)

3.3 Fiziologija

Prije nego što se izluče GLP-1 i GIP su pohranjeni u enteroendokrinim stanica u sekretornim granulama. Mehanizmi regulacije otpuštanja inkretina nisu u potpunosti poznati. Otkriveni su receptori vezani s G-proteinima koji registriraju kemijske komponente hrane, a prisutnost ovih receptora u duodenumu podudara se s mjestom izlučivanja GLP-1. Nazvani su receptori za slatko T1R2/T1R3 ili gustducini, a novija istraživanja pokazala su da njihova inhibicija smanjuje sekreciju GLP-1. Ugljikohidrati i lipidi su najpotentniji stimulansi sekrecije

inkretina. Do sekrecije dolazi unutar nekoliko minuta nakon obroka, a razina GLP-1 se vraća na bazalne vrijednosti nakon otprilike tri sata. Bazalna koncentracija bioaktivnog GLP-1 u plazmi je 5-10 pmol/L, a vršne koncentracije su 25-40 pmol/L. Koncentracije GIP su nešto više, bazalna koncentracija je otprilike 10 pmol/L, a vršne se kreću između 150 i 300 pmol/L. (45)

Poznato je više mehanizama kojima inkretini djeluju na regulaciju postprandijalne razine GUP-a. Kao prvo, povećavaju ekspresiju transportera glukoze 2 u β stanicama gušterače. Zatim, izravno potiču sekreciju inzulina iz β stanica kao odgovor na unesenu glukozu, a u isto vrijeme ograničavaju otpuštanje glukagona iz α stanica. Osim toga, smatra se da smanjuju nastanak proimflamatornih citokina. (44)

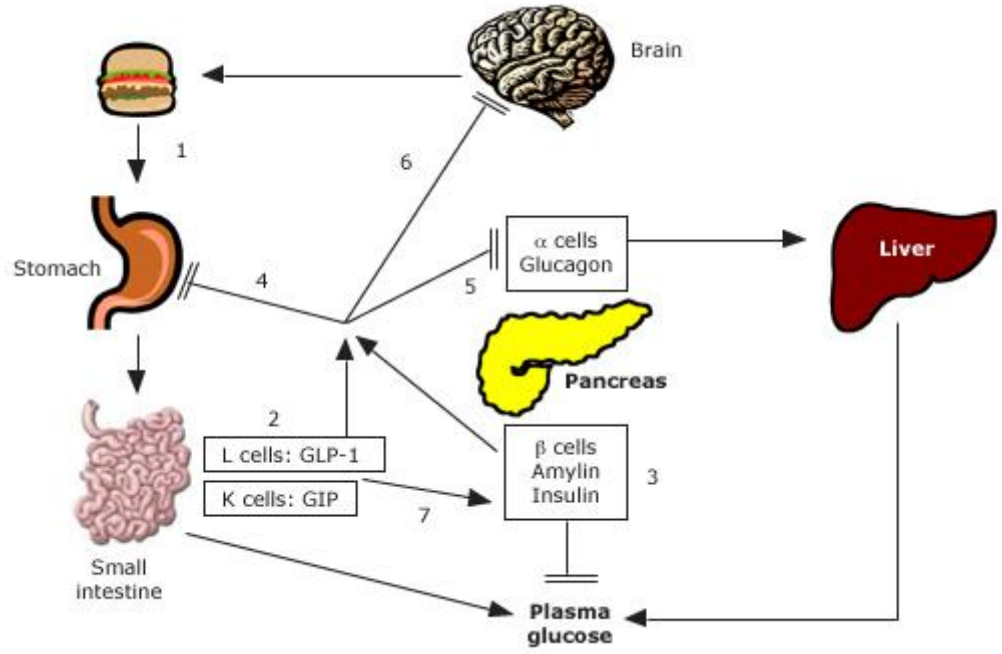
GIP i GLP-1 ostvaraju svoje učinke vezanjem na odgovarajuće receptore iz porodice receptora vezanih uz G protein, receptor za GIP (GIPR) i GLP-1R. Vezanje za receptor aktivira adenilat ciklazu koja povećava količnu unutarstaničnog cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) u β stanicama gušterače što posljedično dovodi do sekrecije inzulina. Naime, povišene razine cAMP uzrokuju aktivaciju signalnih puteva koji dovode do promjena u ionskim kanalima i povišenja razine kalcija u citosolu te ezgocitoze granula s inzulinom. Sekrecija inzulina odvija se u dvije faze, faza brzog odgovora nakon koje slijedi faza ponovnog porasta, ovaj puta sporije. U prvoj fazi inzulin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i lipolizu, a drugoj fazi povećava iskorištavnje glukoze u tkivima. (44)

Osim izravnog djelovanja na receptore na β stanicama, pretpostavlja se da GLP-1 ima učinak na homeostazu glukoze i neizravnim putem, preko centralnog i perifernog živčanog sustava. Pošto DPP-4 inaktivira GLP-1 već u crijevima, manje od 25% aktivnih metabolita dospije do gušterače. Ipak, učinak GLP-1 na aferentne živčane puteve u crijevnoj sluznici i portalnim venama smatra se važnim mehanizmom poticanja izlučivanja inzulina. (46)

Osim inzulinotropnih učinaka, GIP i GLP-1 pokazali su pozitivan učinak na proliferaciju i preživljenje β stanica na animalnim modelima. GIP ostvaruje antiapoptotski učinak aktivacijom signalinih puteva koji dovode do promocije transkripcije antiapoptotskog gena Bcl-2 i supresije proapoptotskog gena BAX. Svi mehanizmi nisu posve razjašnjeni i potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ustanovila terapijska primjena ovih spoznaja u povećanju mase β stanica inhibicijom apoptoze. (46)

Inkretini imaju mnoge učinke izvan gušterače i probavnog sustava. Smatra se da GLP-1 djelovanjem na mozak utječe na regulaciju apetita, unosa hrane i tjelesne mase. Zapaženo je i djelovanje GPL-1 na krvožilni sustav. Naime, otkriven je u glatkim mišićima krvnih žila, endotelu i miocitima. Smatra se da utječe na održavanje kontraktilnosti srca te modulaciju srčane frekvencije i krvnog tlaka neuroendokrinom i autonomnom kontrolom putem vagalne inervacije. Osim toga, GLP-1 ima kardioprotektivnu ulogu koju ostvaruje povećanim unosom glukoze u stanice miokarda posredstvom povećanog stvaranja dušikovog oksida. Na taj način štiti od ishemijskog oštećenja i srčanog zatajenja. (47)

Homeostaza glukoze ovisi o složenom međusobnom djelovanju višestrukih hormona: inzulina i amilina, koje proizvode β stanice gušterače, glukagona, kojeg proizvode α stanice gušterače, i gastrointestinalnih peptida, uključujući GLP-1 i GIP. (slika 6) (48)



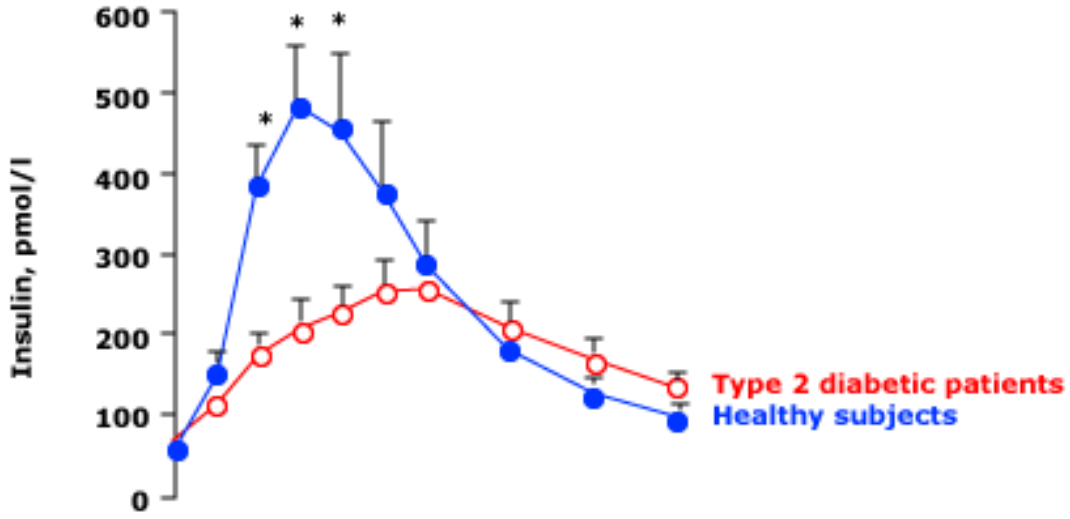
Slika 6. Multihormonska regulacija glukoze

(preuzeto sa:
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F59551&topicKey=ENDO%2F1772&rank=1~86&source=see_link&search=glp+1[pristupljeno 10.6.2017.])

3.4 Patofizologija

U ŠBT2 inkretinski učinak je značajno smanjen, a posljedični poremećaj stimulacije lučenja inzulina iz β stanica gušterače je djelomično odgovoran za općenito smanjenu sekreciju inzulina (Slika 7.).Umanjenje inkretinskog učinka kao i smanjena osjetljivost receptora objašnjava se povišenom razinom slobodnih masnih kiselina i dugotrajnom hiperglikemijom. (47,49)

U ŠBT2 inzulinotropni učinci GIP su praktično odsutni, čak ni farmakološke doze GIP ne ostvaruju primjetne učinke na sekreciju inzulina. S druge strane, inzulinotropni učinci GLP-1 u ŠBT2 su djelomično očuvani. Stoga su provedena mnoga istraživanja sa svrhom pronalaska odgovora kako pojačati i produžiti djelovanje GLP-1 s ciljem normalizacije razine GUP-a u bolesnika sa ŠBT2. (49)



Slika 7. Odgovor inzulina nakon obroka
(Preuzeto iz: Vilsboll, T, Krarup, T, Deacon, C, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. Diabetes 2001; 50:609.)

3.5 Terapijska primjena

Iako oba inkretina povećavaju sekreciju inzulina kao odgovor na unesenu hranu te povećavaju masu β stanica na životinjskim modelima, GPL-1 ima puno više korisnih učinaka nego GIP. GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona, smanjuje glukoneogenezu u jetri, povećava osjetljivost tkiva na inzulin, usporava želučano pražnjenje, smanjuje osjećaj gladi i unos hrane (Tablica 4). Osjećaj sitosti i smanjenje unosa prekomjernih kalorija važni su kod pacijenata sa ŠBT2 pošto je smanjenje tjelesne mase u tih pacijenata jedan od glavnih ciljeva i preduvjeta uspješnosti terapije. U gotovo svim fazama ŠBT2, farmakološke doze GLP-1 značajno obnavljaju sekreciju inzulina i mogu normalizirati razinu GUP-a u kratkom vremenu. (49,50)

Iz svega nevedenoga vidljivo je da GLP-1 ima mnoge terapijske prednosti u liječenju ŠBT2 u odnosu na GIP. Korisnost endogenog GLP-1 ograničena je brzom razgradnjom pomoću enzima DPP-4. Razgradnja rezultira poluvijekom bioaktivnog oblika GLP-1 u trajanju od samo 1 do 2 minute. (50)

Osim kratkog poluvijeka bioaktivnih oblika, primjenu inkretina u terapiji ograničava i njihova peptidna struktura koja onemogućava peroralnu primjenu. Naime, zbog brze razgradnje gastrointestinalnim enzimima, primjena je trenutno moguća samo supkutanim putem. (50)

S obzirom na djelomično očuvane učinke GLP-1 u ŠBT2 većina farmakoloških napora usredotočena je na poticanje sposobnosti GLP-1 da stimulira GLP-1R. U kliničkoj primjeni su dvije mogućnosti inkretinske terapije:

1. Agonisti GLP-1R (analozi GLP-1 s usporenom razgradnjom i produženim poluvijekom) i

2. Inhibitori DPP-4. (49)

Tablica 4. Karakteristike GLP-1 (48)

	GLP-1
Deficijencija	Dijabetes tipa 2, +/– tipa 1
Mjesto sinteze	Tanko crijevo, L stanice
O glukozi ovisna stimulacija sekrecije inzulina	Da
Usporeno želučano pražnjenje	Da
Smanjenje sekrecije glukagona	Da
Smanjenje tjelesne težine	Da
Proliferacija/regeneracija β stanica	Da- u životinja

4. AGONISTI GLP-1R

GLP-1 se veže na specifični GLP-1R, koji se eksprimira u različitim tkivima, uključujući β stanice gušterače, želučanu mukozu, bubrege, pluća, srce, kožu, stanice imunološkog sustava i hipotalamus. GLP-1 ostvaruje svoj glavni učinak stimuliranjem otpuštanja inzulina ovisnog o glukozi iz otočića pankreasa. Također je pokazano da usporava pražnjenje želuca, sprječava neadekvatno otpuštanje glukagona nakon obroka i smanjuje unos hrane. (48)

Sintetski agonisti GLP-1R su otporni na razgradnju enzimom DPP-4 i stoga imaju dulji poluživot, što olakšava kliničku upotrebu. Oni se, kao i prirodni GLP-1, vežu na GLP-1R i ostvaruju niz korisnih učinaka opisanih na slici 8. Ako se ne primijenjuju zajedno s inzulinom ili inzulinskim sekretagozima, oni sami obično ne uzrokuju hipoglikemiju. (51)



Slika 8. Učinci agonista GLP-1R
(preuzeto iz: 1. Vilsbøll T & Garber AJ. Diabetes Obes Metab 2012;14(suppl 2):41–49; 2. Baggio LL & Drucker DJ. Gastroenterology 2007;132:2131–2157)

4.1 Učinkovitost kontrole glikemije

Agonisti GLP-1R su učinkoviti u regulaciji glikemije, što je ilustrirano rezultatima meta-analize 17 randomiziranih studija koji uspoređuju agoniste GLP-1R(eksenatid, liraglutid, albiglutid, taspoglutid, liksisenatid) s placebom ili drugim antidijabeticima (inzulin glargin, inhibitori DPP-4, tiazolidindioni, sulfonilureje) u bolesnika sa ŠBT2 i suboptimalnom kontrolom na jednom ili dva oralna antidijabetika (metformin i/ili sulfonilurea) . U usporedbi s placebom, svi agonisti GLP-1R smanjili su HbA1c za oko 1%. Meta-analiza kratkotrajnih (26 tjedana) studija potvrdila je da terapija agonistom GLP-1R u bolesnika s početnim razinama HbA1c 8-8,5% može smanjiti HbA1c za 0,2-0,3% više od uspoređivanih lijekova. (51)

4.2 Kardiovaskularni učinci

Provedeno je nekoliko istraživanja kojima se procjenjuju klinički važni kardiovaskularni ishodi u bolesnika koji koriste agoniste GLP-1R. U bolesnika sa ŠBT2 i postojećom kardiovaskularnom bolešću (KVB) utvrđeno je blago smanjenje nepovoljnih ishoda kod primjene liraglutida (HR 0,87) i semaglutida (HR 0,74) u usporedbi s placebom. (52,53)

4.3 Smanjenje tjelesne težine

Agonisti GLP-1R obično dovode do smanjenja tjelesne težine. U sustavnom pregledu 17 randomiziranih istraživanja agonisti GLP-1R (eksenatid, liraglutid, albiglutid, taspoglutid, liksisenatid) uspoređeni su s placebom ili drugim antidijabetikom (inzulin glargin, inhibitori DPP-4, tiazolidindioni, sulfonilureje) u terapiji bolesnika sa ŠBT2. Bolesnici koji su koristili agoniste GLP-1R postigli su smanjenje težine od približno 1,5-2,5 kg tijekom 30 tjedana (51).

Smanjenje tjelesne težine djelomično može biti posljedica učinka GLP-1 na usporeno pražnjenje želuca i poznatih nuspojava u obliku mučnine i povraćanja. Međutim, usporeno pražnjenje želuca se umanjuje tijekom vremena, barem kod dugodjelujućih agonista GLP-1R. agonisti GLP-1R, osim toga, potiču i osjećaj sitosti aktivacijom različitih područja rombencefalona (54) i hipotalamusa (55), te mogućim djelovanjem na povećanje razine slobodnog leptina. (56)

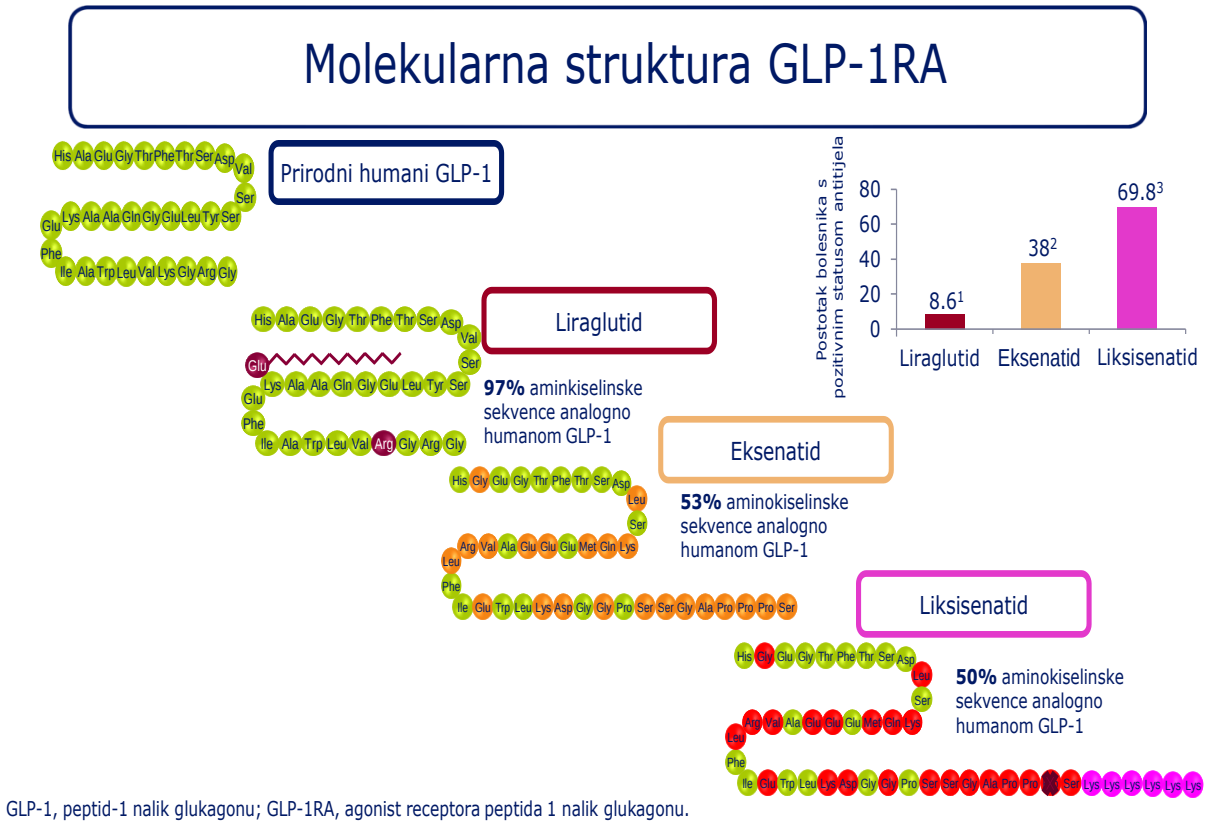
4.4 Indikacije

Agonisti GLP-1R nisu optimalna početna terapija kod većine bolesnika sa ŠBT2. Mogu se primjeniti u kombinaciji s metforminom (i/ili drugim oralnim antidijabetikom) u slučaju kada je primarni cilj smanjenje tjelesne težine ili izbjegavanje hipoglikemije, a razina HbA1c je samo 1-1,5% iznad ciljne vrijednosti. Liraglutid, kao drugi lijek koji se dodaje metforminu, dobar je odabir kod pacijenata s preboljelim infarktom miokarda ili moždanim udarom. (47)

Agonisti GLP-1R općenito se ne bi trebali kombinirati s inhibitorima DPP-4, jer se ne ostvaruju aditivni učinci na snižavanje glukoze u krvi. Bolesnici koji upotrebljavaju agoniste GLP-1R u kombinaciji s bazalnim inzulinom, postižu glikemijske ciljeve s manjom dozom inzulina, uz manje hipoglikemija i smanjenje tjelesne težine, ali uz više gastrointestinalnih nuspojava. (57,58,59)

Za terapijsku primjenu na raspolaganju su slijedeći agonisti GLP-1R: eskenatid (injekcija dva puta dnevno ili injekcija jednom tjedno), liksisenatid (injekcija jednom dnevno), liraglutid (injekcija jednom dnevno), albiglutid (injekcija jednom tjedno) ili dulaglutid (injekcija jednom tjedno). (Slika 9.) Preporučuju se dugodjelujući agonisti GLP-1R zbog veće praktičnosti za bolesnike. (52)

Ne postoje istraživanja koja uspoređuju učinak različitih agonista GLP-1R na komplikacije bolesti, kvalitetu života i smrtnost. (47)



Slika 9. Molekularna struktura agonista GLP-1
(preuzeto iz: 1. Victoza. Summary of Product Characteristics; 2. Byetta. Summary of Product Characteristics; 3. Lyxumia. Summary of Product Characteristics; 4. Christensen et al. Idrugs. 2009;12:503–513; 5. Ratner et al. Diabet Med. 2010;27:1024–1032.)

4.5 Kratkodjelujući agonisti GLP-1R

U usporedbi s agonistima GLP-1R dugog djelovanja, agonisti GLP-1R kratkog djelovanja (eksenatid i liksisenatid) potiču kratkotrajnu aktivaciju GLP-1 receptora. Oni imaju izraženiji učinak na postprandijalnu hiperglikemiju i pražnjenje želuca, a manje utječu na glukozu natašte. (60,61)

Eksenatid s brzim oslobađanjem sintetska je verzija eksendina-4, hormona izoliranog iz sline Gila guštera, i u 53% je homologan sa nativnim GLP-1. Veže se na GLP-1R većim afinitetom nego endogeni GLP-1, a sposobnost snižavanja razine GUP-a mu je 5000 puta veća. (47) Također, eksenatid je otporan na djelovanje DPP-4 te ima dulji poluvijek od nativnog GLP-1. (44)

Koristi se kao subkutana injekcija, dva puta dnevno, unutar 60 minuta prije dva glavna obroka u danu. Svi bolesnici trebali bi započeti terapiju s manjom dozom kako bi se s vremenom povećala gastrointestinalna podnošljivost. Nakon mjesec dana doza se može povećati, a u slučaju da pacijent ne podnosi dobro povećanje doze, u smislu pojave mučnine ili povraćanja, ostaje se pri prvotnoj dozi. (44) Eksenatid stimulira sekreciju inzulina ovisno o dozi i ovisno o razini glukoze. (62) Kao i GLP-1, eksenatid usporava pražnjenje želuca, sprječava neprikladno povišenje razine glukagona i dovodi do gubitka tjelesne težine (63,64)

Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima, uključujući bazalni inzulin. Eksenatid se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 mL/min). (47)

Liksisenatid je agonist GLP-1R s poluvijekom od 2,7-4,3 sata. Dostupan je za upotrebu u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima ili bazalnim inzulinom kod odraslih pacijenata s lošom kontrolom ŠBT2. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s jednim ili dva oralna lijeka (metformin, pioglitazon, sulfonilureja) ili kombinaciji s bazalnim inzulinom. (47)

4.6 Dugodjelujući agonisti GLP-1R

Razvijeni su i agonisti GLP-1 s većom otpornosti na razgradnju koji aktiviraju GLP-1 receptor kontinuirano u preporučenoj dozi i imaju produženi poluvijek, što omogućuje primjenu jednom dnevno ili jednom tjedno. U usporedbi s agonistima GLP-1 receptora kratkog djelovanja, agonisti GLP-1 receptora s dužim djelovanjem imaju veći učinak na glukozu natašte, a manje utječu na pražnjenje želuca i postprandijalnu glukozu. (Slika 10) (47)

Liraglutid (primjena jednom dnevno), eksenatid (primjena jednom tjedno), albiglutid (primjena jednom tjedno), dulaglutid (primjena jednom tjedno) i semaglutid (primjena jednom tjedno) su agonisti GLP-1R dugog djelovanja dostupni za primjenu u terapiji ŠBT2. (47)

Liraglutid je agonist GLP-1R koji je modificiran da se nekovalentno veže na serumski albumin preko lipidnog bočnog lanca, što rezultira sporijom degradacijom (poluživot 11 do 15 sati) i omogućuje subkutano doziranje jednom dnevno. (65) Primjenjuje se kao monoterapija ili u kombinaciji s jednim ili dva oralna antidijebetika. Može se koristiti i uz bazalni inzulin.

Kod bolesnika s oštećenom renalnom funkcijom (eGFR>30 ml/min) nisu potrebne prilagodbe doze liraglutida, ali je potreban oprez kod započinjanja terapije i povećanja doze. (47) Ograničeni su podaci za primjenu liraglutida u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom (eGFR<30 ml/min) te se stoga ne preporuča u tih bolesnika.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je formulacija eksenatida koji se primjenjuje supkutano jednom tjedno, a reducira razinu HbA1c u bolesnika sa ŠBT2 koji ne postižu adekvatnu kontrolu glikemije s metforminom i/ili dijetom i tjelovježbom. (47)

Provedeno je istraživanje koje je usporedilo dodavanje eksenatida s produljenim oslobađanjem (2,0 mg) ili inzulina glargina (jednom dnevno) oralnim antidijabeticima (metformin sa ili bez sulfonilureje) u terapiji osoba sa ŠBT2. Rezultati istraživanja pokazali su da je srednja vrijednost smanjenja HbA1c u 26 tjedana veća u skupini s eksenatidom (1,5%) u odnosu na skupinu s inzulinom glarginom (1,3%). Gubitak tjelesne težine se registrira u bolesnika liječenih eksenatidom (-2,6 kg) dok se u onih na glarginu bilježi porast (+1,4 kg). Ipak, više bolesnika na eksenatidu s produljenim otpuštanjem u odnosu na inzulin prestalo je uzimati lijek zbog mučnine i reakcija na mjestu injiciranja, koje su se pojavile u 13% bolesnika. (66)

Albiglutid je dugodjelujući agonist GLP-1R nastao spajanjem GLP-1 dimera rezistentnog na DPP-4 i humanog albumina. (67) Poluvijek albiglutida je pet do sedam dana, što omogućuje primjenu jednom tjedno. Dostupan je za uporabu kao monoterapija uz dijetu i vježbu ili u kombinaciji s metforminom, glimepiridom, pioglitazonom ili bazalnim inzulinom u odraslih osoba sa ŠBT2. (47)

Dulaglutid je dugodjelujući agonist GLP-1R sa strukturnim modifikacijama koje sprječavaju razgradnju. Poluvijek dulaglutida je otprilike pet dana, što omogućuje primjenu jednom tjedno. Dostupan je za uporabu kao monoterapija uz prehranu i vježbu ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejama i pioglitazonom kod bolesnika sa ŠBT2. (47)

Table 1 | Comparison of short-acting versus long-acting GLP-1 receptor agonists

Parameters	Short-acting GLP-1 receptor agonists	Long-acting GLP-1 receptor agonists
Compounds	Exenatide Lixisenatide	Albiglutide Dulaglutide Exenatide-LAR Liraglutide
Half-life	2–5 h	12 h–several days
Effects		
Fasting blood glucose levels	Modest reduction	Strong reduction
Postprandial hyperglycaemia	Strong reduction	Modest reduction
Fasting insulin secretion	Modest stimulation	Strong stimulation
Postprandial insulin secretion	Reduction	Modest stimulation
Glucagon secretion	Reduction	Reduction
Gastric emptying rate	Deceleration	No effect
Blood pressure	Reduction	Reduction
Heart rate	No effect or small increase (0–2 bpm)	Moderate increase (2–5 bpm)
Body weight reduction	1–5 kg	2–5 kg
Induction of nausea	20–50%, attenuates slowly (weeks to many months)	20–40%, attenuates quickly (~4–8 weeks)

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide 1; LAR, long-acting release.

Slika 10. Usporedba kratkodjelujućih i dugodjelujućih agonista GLP-1R
(preuzeto iz: Meier JJ. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 728–42.)

4.7 Mjere opreza

Agonisti GLP-1R ne bi se trebali primjenjivati u bolesnika s anamnezom pankreatitisa. Osim toga, agonisti GLP-1R nisu odobreni u liječenju ŠBT1.

Eksenatid i liksisenatid ne smiju se koristiti u bolesnika s eGFR <30 mL / min te teškim gastrointestinalnim bolestima.

Liraglutid, albiglutid, dulaglutid i eksenatid s produljenim oslobađanjem ne bi trebali biti korišteni u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom medularnog karcinoma štitnjače ili multiple endokrine neoplazije 2A ili 2B.

Liraglutid, albiglutid i dulaglutid trebaju se koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. (68,69,70)

4.8 Nuspojave

Nuspojave agonista GLP-1R uglavnom su gastrointestinalne, osobito mučnina, povraćanje i proljev, a u istraživanjima se pojavljuju u 10-50% bolesnika. Rizik od hipoglikemije je malen. Međutim, hipoglikemijske epizode mogu se pojaviti kada se agonisti GLP-1R daju zajedno s inzulinom ili inzulinskim sekretagozima. Mučnina se smanjuje tijekom trajanja terapije i može se ublažiti titriranjem doze. (51)

Uočena je pojava akutnog pankreatitisa kod primjene agonista GLP-1R no zasad nema dovoljno podataka da bi se utvrdilo postoji li povezanost. Agonisti GLP-1R ne bi trebali biti prepisivani bolesnicima s anamnezom pankreatitisa. (71)

Reakcije na mjestu injiciranja češće su kod agonista GLP-1R (oko 10%) nego kod inzulina (1-5%). (72) Reakcije na mjestu ubrizgavanja znatno su češće kod dugodjelujućeg eksenatida u usporedbi s kratkodjelujućim eksenatidom, albiglutidom i liraglutidom. (73,74) Reakcije uključuju apscese, celulitis, nekrozu i potkožne nodule. (75)

U bolesnika s eGFR<30 mL/min ne smije se koristiti eksenatid. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-50 ml/min), praćenje serumskog kreatinina je potrebno prilikom započinjanja terapije i nakon povećanja doze. (76)

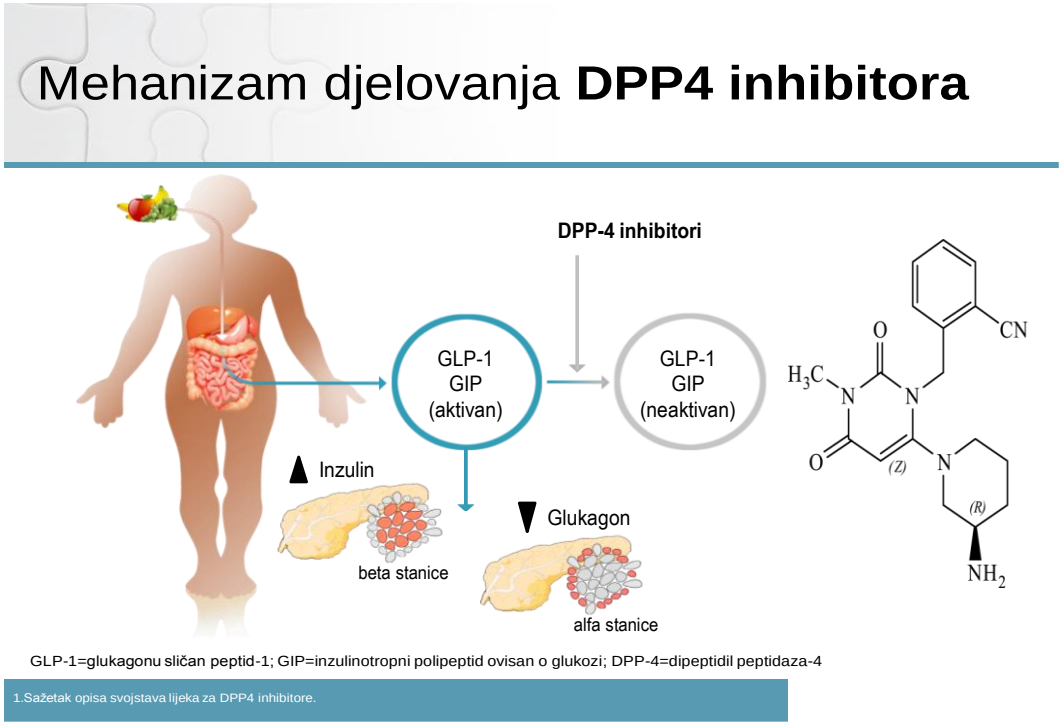
Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega ili bubrežne insuficijencije u bolesnika koji su koristili eksenatid. (76)

U istraživanjima na glodavcima liraglutid i dulaglutid bili su povezani s benignim i malignim tumorima C stanica štitnjače. Ne zna se postoji li neki učinak kod ljudi, jer ljudi imaju daleko manje C stanica od glodavaca, a ekspresija GLP-1R u ljudskim C stanicama je vrlo niska. (77)

Potrebna su daljnja istraživanja učinka agonista GLP-1R na C stanice štitnjače kod ljudi. Dok ti podaci ne budu dostupni, liraglutid, albiglutid i eksenatid ne preporučuju se za uporabu u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom medularnog karcinoma štitnjače ili multiple endokrine neoplazije 2A ili 2B. (78)

5. INHIBITORI DPP-4

Inhibitori DPP-4 su skupina oralnih antidijabetika koji inhibiraju enzim DPP-4. (Slika 11.) DPP-4 je enzim koji se eksprimira na površini većine tipova stanica te deaktivira niz bioaktivnih peptida, uključujući GIP i GLP-1. Stoga njegova inhibicija može utjecati na regulaciju glukoze različitim mehanizmima prvenstveno stimulacijom lučenja inzulina iz β stanica gušterače i supresijom lučenja glukogona iz α stanica. Međutim, inhibitori DPP-4 imaju skroman učinak na razinu i aktivnost GLP-1u usporedbi s agonistima GLP-1R te stoga nemaju učinak na pražnjenje želuca niti učinak na centar za sitost i smanjenje tjelesne težine. (79)



Slika 11. Mehanizam djelovanja inhibitora DPP-4
(preuzeto sa:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002182/human_med_001696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [pristupljeno 13.6.201

5.1 Indikacije

Inhibitori DPP-4 ne smatraju se povoljnima za inicijalnu terapiju kod većine bolesnika sa ŠBT2. Mogu se primjeniti kao monoterapija kod bolesnika koji imaju kontraindikaciju za metformin, kao što su bolesnici s renalnom insuficijencijom ili bolesnici s velikim rizikom za hipoglikemiju. Inhibitori DPP-4 mogu se razmotriti kao dodatna terapija kod bolesnika koji ne postižu adekvatnu kontrolu glikemije drugim antidijabeticima. (79)

5.2 Izbor lijeka

Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin i vildagliptin su inhibitori DPP-4 dostupni za liječenje ŠBT2. Ako se inhibitori DPP-4 koriste u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (eGFR <30mL/min), preferira se linagliptin jer se prvenstveno eliminira putem enterohepatičkog sustava. (79)

5.3 Učinkovitost kontrole glikemije

Čini se da svi inhibitori DPP-4 imaju sličnu glikemijsku učinkovitost i rezultiraju blagim poboljšanjem razine HbA1c. (80)

Rezultati meta-analize ispitivanja koja su uspoređivala sitagliptin s placebom ili vildagliptinom s placebom pokazali su sličnu učinkovitost (smanjenje vrijednosti HbA1c za 0,74-0,73% za sitagliptin i vildagliptin u usporedbi s placebom). (81)

5.4 Kardiovaskularni učinci

Sve je veći broj istraživanja koja procjenjuju kardiovaskularne učinke inhibitora DPP-4. Prema dobivenim podacima čini se da nema povećanog rizika od nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda uz kratkotrajnu primjenu inhibitora DPP-4 u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima. Ipak, moguće je da postoji povećani rizik za zatajenje srca povezan sa specifičnim inhibitorom DPP-4. (79)

Neke meta-analize sugeriraju da postoji blago povećani rizik za zatajenje srca kod bolesnika sa ŠBT2 koji imaju postojeću KVB ili više čimbenika rizika za KVB. Nije jasno je li rizik

specifičan za određene inhibitore DPP-4 i odnosi li se i na bolesnike bez KVB. Preporuča se prekid terapije saksagliptinom i alogliptinom u pacijenata koji razviju zatajenje srca. (82)

Sitagliptin je inhibitor DPP-4 koji je odobren za liječenje ŠBT2 kao monoterapija, kao drugi lijek kod pacijenata koji ne reagiraju dobro na monoterapiju (sulfonilureja, metformin ili tiazolidindion) ili kao treće sredstvo kada dvojna terapija metforminom i sulfonilurejom ne osigurava adekvatnu kontrolu glikemije. Glikemijska učinkovitost monoterapije sitagliptinom pokazana je u nekoliko studija. U jednoj studiji sitagliptin je u usporedbi s placebom doveo do redukcije HbA1c za 0,6 % kod pacijenata s prosječnom početnom vrijednosti HbA1c od 8,1%. (83)

Saksagliptin je odobren kao početna farmakološka terapija za liječenje ŠBT2 ili kao drugi lijek kod onih koji ne reagiraju na jedan oralni antidijabetik. Monoterapija saksagliptinom uspješno reducira HbA1c. Također je učinkovit kada se koristi u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejama, ili tiazolidindionima. (79,84)

Vildagliptin je još jedan inhibitor DPP-4 dostupan za uporabu kao monoterapija ili u kombinaciji s metforminom, tiazolidindionima ili inzulinom. U istraživanjima je pokazano da vildagliptin ostvaruje smanjenje HbA1c za 0,43 % u usporedbi s placebom, a za 0,6-1,1 % kao dodatak metforminu kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola glikemije metforminom. (79,85,86)

Linagliptin je odobren kao početna farmakološka terapija za liječenje ŠBT2 ili kao drugi lijek kod onih koji ne reagiraju na monoterapiju, sulfonilurejama, metforminom ili tiazolidindionom. Nije potrebna prilagodba doze kod pacijenata s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije. Linagliptin pokazuje sličnu učinkovitost u kontroli glikemije kao i ostali inhibitori DPP-4. (79)

Aloglitipin je inhibitor DPP-4 odobren kao početna farmakološka terapija za liječenje ŠBT2 ili kao drugi lijek kod pojedinaca koji ne reagiraju na monoterapiju. (87) Djelotvoran je kao monoterapija, u kombinaciji s metforminom, pioglitazonom, pioglitazonom i metforminom, sulfonilurejama ili inzulinom. (88,89,90)

5.5 Nuspojave

Inhibitori DPP-4 nemaju utjecaja na tjelesnu masu. Također, ako nisu u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejama, ne povećavaju rizik od hipoglikemije. (91) Najčešće prijavljene nuspojave uključuju glavobolju, nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih puteva. (92) Neke studije su pokazale blago povećani rizik od gastrointestinalnih nuspojava kod primjene sitagliptina. (93)

Kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega potrebno je prilagoditi dozu sitagliptina, saksagliptina, alogliptina i vildagliptina. Linagliptin se prvenstveno eliminira putem enterohepatičkog sustava, pa stoga nije potrebna prilagodba doze. (79)

Postoje pretpostavke da je rizik od nuspojava veći kod manje selektivnih inhibitora DPP-4 inhibitora, zbog veće interakcije s drugim supstratima DPP-4 osim inkretinskih hormona. To se posebice odnosi na imunološke funkcije. Zasada ove pretpostavke nisu potvrđene. (92)

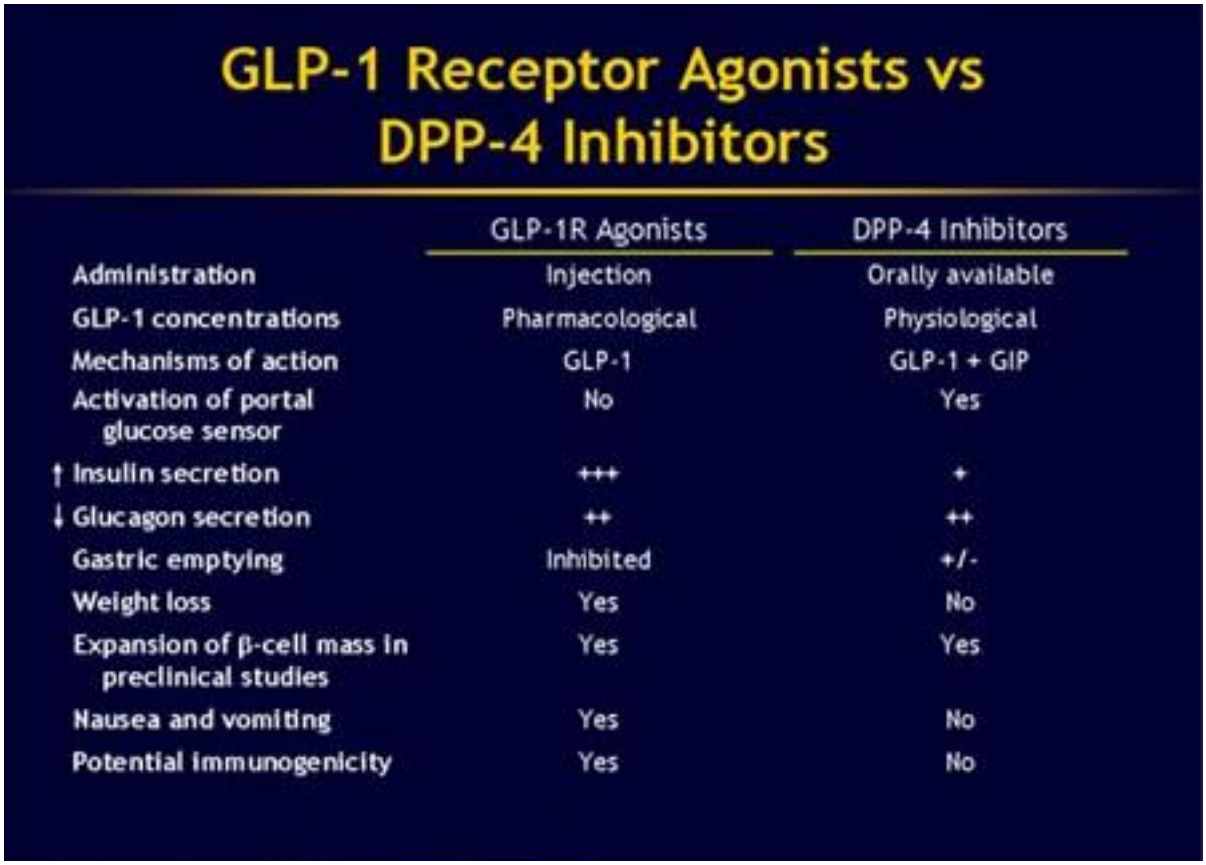
Prijavljeni su slučajevi akutnog pankreatitisa kod pacijenata koji su koristili inhibitore DPP-4, no trenutno nema dovoljno podataka da bi se potvrdio uzročni odnos. Ipak, ako je pankreatitis potvrđen, inhibitor DPP-4 treba se obustaviti. Osim toga, inhibitori DPP-4 ne bi se trebali uvoditi u terapiju kod bolesnika koji su već preboljeli pankreatitis. (79,94)

Iako rijetko, zabilježeni su slučajevi poremećaja funkcije jetre (elevacija jetrenih enzima, hepatitis) kod bolesnika koji uzimaju vildagliptin i alogliptin. Stoga bi se trebali provoditi testovi procjene jetrene funkcije prije započinjanja terapije vildagliptinom i alogliptinom i u tromjesečnim razmacima tijekom prve godine terapije. Ako se primjeti značajan porast asparaginske aminotransferaze (AST) ili alaninske aminotransferaze (ALT) potrebno je obustaviti terapiju. (95)

Neki inhibitori DPP-4 povezuju se s nastankom reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, angioedem i Stevens-Johnsonov sindrom. Prijavljene su i nuspojave muskuloskeletnog sustava kao što su bolovi u zglobovima, mijalgije, slabost mišića i mišićni spazmi. (79)

5.6 Usporedba agonista GLP-1R i inhibitora DPP-4

Razlike u karakteristikama agonista GLP-1R i inhibitora DPP-4 prikazane su na slici 12.



Slika 12. Razlike između agonista GLP-1 i inhibitora DPP-4
(preuzeto iz: Ducker DJ. *Cell Metab*. 2006;3:153-165.)

6. ZAKLJUČAK

ŠBT2 je kompleksna metabolička bolest karakterizirana višestrukim patofiziološkim poremećajima koji rezultiraju poremećajem metabolizma glukoze. Morbiditet i mortalitet u ŠBT2 posljedica su makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija koje nastaju zbog neadekvatne glukoregulacije i postojanja drugih faktora KV rizika. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je bolja kontrola glikemije povezana s jasnim smanjenjem mikrovaskularnih komplikacija. Međutim, kako bi kod bolesnika sa ŠBT2 postiglo smanjenje makrovaskularnih komplikacija potrebna je, osim adekvatne glukoregulacije, i kontrola svih drugih faktora kardiovaskularnog rizika. Stoga, uz antidijabetike, svi bolesnici u terapiji ŠBT2 moraju imati i ACE inhibitor, statin te većina njih acetilsalicilnu kiselinu. Nadalje, razumno je da pri izboru antidijabetika biramo one koji osim svog učinka na glukoregulaciju imaju i direktne dodatne povoljne učinke na druge faktore kardiovskularnog rizika. Inkretinska terapija nudi nove mogućnosti u liječenju ŠBT2. Razumijevanje fiziologije inkretina, njihove uloge u ŠBT2 i pozitivnih učinaka na glukoregulaciju i kardiovaskularni sustav, dovelo je do razvoja dvije nove terapijske stragije, agonista GLP-1R i inhibitora DPP-4. Ovi lijekovi ostvaruju pozitivne učinke na glukoregulaciju djelovanjem na više mehanizama uključenih u patofiziologiju ŠBT2. Agonisti GLP-1R imaju brojne prednosti pred većinom drugih antidijabetika, uključujući učinak na smanjenje tjelesne težine, krvnog tlaka, poboljšanje inzulinske osjetljivosti, povoljan učinak na lipidni profil, potencijalni regeneratorni učinak na β stanice i nizak rizik od hipoglikemije. Zahvaljujući tome, klinička istraživanja pokazuju da neki agonisti GLP-1R (liraglutid i semaglutid), povrh svog učinka na glukoregulaciju, imaju direktan pozitivan učinak na smanjenje kardiovaskularnih incidenata u bolesnika sa ŠBT2. Za razliku od agonista GLP-1R, inhibitori DPP-4 utječu na glukoregulaciju, no nemaju učinke na druge faktore kardiovaskularnog rizika. U studijama kardiovaskularnih ishoda inhibitori DPP-4 dokazali su kardiovaskulanu sigurnost dok kardioprotekivni učinak nije dokazan.

Zaključno, agonisti GLP-1R i inhibitori DPP-4 su inovativni i učinkoviti antidijabetici, osobito kao dodatak metforminu ili drugim antidijabeticima u drugoj ili trećoj liniji. Mogu se primijeniti i kao monoterapija kada je metformin kontraindiciran. Agonisti GLP-1R ističu se i svojim dodatnim povoljnim kardiovaskularnim učincima te predstavljaju alternativu i nove mogućnosti u budućoj terapiji ŠBT2.

7. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Miri Bakuli na izuzetnoj pomoći, izdvojenom vremenu, trudu i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se mojoj obitelji na svemu što mi je pružila, a posebno mome bratu Ivanu, na pomoći, tehničkoj podršci i svemu ostalome u životu.

Hvala i mojim prijateljima jer su uvijek i u svemu uz mene.

8. LITERATURA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2017;40(1):S11-S24.

2. https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html [pristupljeno 1.6.2017.]

3. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabet Med J Br Diabet Assoc 2000;17:478–80.

4. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, i sur. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. Am J Epidemiol 1999;149:55–63.

5. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, i sur. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. Diabetes Care 2005; 28: 2613–9.

6. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in the UK. Diabet Med J Br Diabet Assoc 2015; 32:1119–20. doi:10.1111/dme.12791.

7. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD Publishing: 2011.

8. Wu C, Okar DA, Kang J, Lange AJ. Reduction of hepatic glucose production as a therapeutic target in the treatment of diabetes. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2005;5(1):51–9.

9. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes.J Investig Med 2004;52(6):375–8.

10. Edgerton DS, Ramnana n CJ, Grueter CA. Effects of insulin on themetabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. Diabetes 2009;58(12):2766–75.

11. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, Everett CA, Stettler KM, Neal DW i sur. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. J Clin Invest2006;116(2):521–7.

12. Srinivasan V, Brzezi nski A, Oter S, Shillcutt SD. Melatonin and MelatonergicDrugs in Clinical Practice. Springer 2014.

13. Ma J, Rayner CK, Jon es KL, Horowitz M. Insulin secretion in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes – role of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(4):413–24.

14. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2010;10(3): 184–91.

15. Hellman B. Pulsatili y of insulin release – a clinically important phenomenon. Ups J Med Sci 2009;114(4):193–205.

16. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32(Suppl 2):S151–156.

17. Haas JT, Biddinger S B. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol 2009;20(3):206–10.

18. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc (2003) 2009;49(Suppl 1):S10–5.

19. Shah P, Vella A, Bas u A, Basu R, Schwenk W, Rizza R. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4053–9.

20. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2009;297:127–36.

21. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006;3: 153–65.

22. Deacon CF, Nauck MA, M eier J. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3575–81.

23. Toft-Nielsen MB, Damho lt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK i sur. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717–

24. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol 2011;300(1):C14–C21.

25. Tabatabai NM, Sharma M , Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. Diabet Res Clin Pract 2009;83(1):27–30.

26. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. U: UpToDate, Mulder JE ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.6.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

27. McCulloch DK. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. U: UpToDate, Mulder JE ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.6.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

28. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15:815.

29. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG i sur. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004;27:553–591

30. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE i sur. Hospital discharge algorithm based on admission HbA for the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37:2934–2939

31. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. MEDIX 2011;17(Suppl 2):8–34.

32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–853.

33. Feher MD, Al-Mrayat M, B rake J, Leong KS. Tolerability of prolonged release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres. Br J Diabet Vasc Dis 2007;7:225–8.

34. Ismail-Beigi F, Mog hissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554–9.

35. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R i sur. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154: 602–13.

36. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Croatian guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes. Lijec Vjesn. 2016; 138(1-2):1-21.

37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care 2017;40(1):S64-S74.

38. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P i sur. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). Diabetes Care 2011;34:256–261

39. Ulmer BJ, Kara A, Mariash CN. Temporal occurrences and recurrence patterns of hypoglycemia during hospitalization. Endocr Pract 2015;21:501–507

40. Milligan PE, Bocox MC, Pratt E, Hoehner CM, Krettek JE, Dunagan WC. Multifaceted approach to reducing occurrence of severe hypoglycemia in a large healthcare system. Am J Health Syst Pharm 2015;72:1631–1641

41. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. Nutrients 2014;6:5142–5152

42. Waldrop G, Zhong J, Peters M, Rajagopalan S. Incretin-Based Therapy for Diabetes: What a Cardiologist Needs to Know. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(12): 1488–1496.

43. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30: 354–371.

44. Lee S, Lee DJ. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2017;22:15-26.

45. Opinto G, Natalicchio A, Marchetti P. Physiology of incretins and loss of incretin effect in type 2 diabetes and obesity. Arch Physiol Biochem. 2013;119(4):170-8.

46. Gautier JF, Chon S. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapieson ß-Cell Function and Mass. Diabetes Metab J. 2016;40:99-114.

47. Alhabib S, Tulaihi BA. Uncertainties around incretin-based therapies: A literature review. Saudi Pharm J. 2017;25(1):1-7.

48. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Mulder JE ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.6.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

49. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2016;18(3):203-16.

50. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283.

51. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD006423.

52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA i sur. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311.

53. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA i sur. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834.

54. Alhadeff AL, Baird JP, Swick JC, Hayes MR, Grill HJ. Glucagon-like Peptide-1 receptor signaling in the lateral parabrachial nucleus contributes to the control of food intake and motivation to feed. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2233-43.

55. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS i sur. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss.J Clin Invest 2014;124(10):4473-88.

56. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, Jensen JE, Pedersen O, Hansen T i sur. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. Int J Obes (Lond) 2014.

57. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Syndr Obes 2012; 5:165.

58. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 384:2228.

59. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ i sur. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315:898.

60. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2013; 15:642.

61. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV i sur. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. Diabetes Care 2015; 38:1263.

62. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1282.

63. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA i sur. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3082.

64. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28:1092.

65. Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, Agersø H, Jensen LB, Rolan P i sur. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. Diabetes Care 2002; 25:1398.

66. http://www1.astrazeneca-us.com/pi/pi_bydureon.pdf#page=1 [pristupljeno 13.6.2017.]

67. Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE i sur. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4810.

68. Dupré J, Behme MT, McDonald TJ. Exendin-4 normalized postcibal glycemic excursions in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3469.

69. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S i sur. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. Eur J Endocrinol 2011; 165:77.

70. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. Diabetes Care 2011; 34:1463.

71. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141:150.

72. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC i sur. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. Diabetes Care 2014; 37:2317.

73. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D i sur. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008; 372:1240.

74. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I i sur. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:289.

75.http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022200s012s013lbl.pdf [pristupljeno 11.6.2017].

76. US Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: Safety Information - Byetta (exenatide) - Renal Failure www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm [pristupljeno 11.6.2017.].

77. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ i sur. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. Endocrinology 2010; 151:1473.

78. US Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Victoza (liraglutide) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.htm [pristupljeno 15.6.2017.].

79. Dungan K, DeSantis A. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Mulder JE ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.6.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

80. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26:540.

81. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298:194.

82.http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery [pristupljeno 13.6.2017.].

83. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H i sur. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49:2564.

84. Bristol-Myers Squibb. Higlights of prescribing information: ONGLYZA (saxagliptin) tablets http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf [pristupljeno 13.6.2017.].

85. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. Diabetes Obes Metab 2005; 7:692.

86. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30:890.

87.http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm336942.html [pristupljeno 11.6.2017.]

88. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 2008; 31:2315.

89. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:1615.

90. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2009; 11:1145.

91. Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F i sur. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 353:i2231.

92. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298:194.

93. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE i sur. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:2632.

94. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141:150.

95. The Electronic Medicines Compendium: Galvus 50 mg tablets http://emc.medicines.org.uk/medicine/20734/SPC/Galvus+50+mg+Tablets/#CLINICAL_PRECAUTIONS [pristupljeno 13.6.2017.].

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27.6.1992. godine u Zagrebu. Nakon završetka OŠ „Ljubo Babić“ u Jatrebarskom upisala sam II. opću gimnaziju u Zagrebu. 2011. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Bila sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju akademske godine 2013./2014., te ponovno akademske godine 2014./2015. Također sam postala demonstrator na Katedri za kliničku propedeutiku što sam radila kroz dvije godine počevši od akademske godine 2015./2016. Od stranih jezika govorim engleski i njemački. Stipendist sam grada Jastrebarsko od 2. razreda srednje škole pa sve do danas. Što se tiče izvannastavnih aktivnosti, još u djetinjstvu počela sam plesati u mažoretkinjama i time sam se aktivno nastavila baviti 10 godina, do 2. godine studija. Za vrijeme studiranja radila sam razne studentske poslove, a u slobodno vrijeme rekreativno se bavim tajlandskim boksom.