

LIRAGLUTID U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF DIABETES TYPE 2

BRANKO NOVAK, ŽELJKO METELKO*

Deskriptori: Peptid-1 sličan glukagonu – analozi i derivati, farmakologija, terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Šećerna bolest, tip 2 – farmakoterapija; Antidiabetici – terapijska primjena

Sažetak. Šećerna bolest tipa 2 najrašireniji je metabolički poremećaj i u Hrvatskoj i u ostalim razvijenim zemljama te većini zemalja u razvoju. Kronične komplikacije šećerne bolesti značajno pridonose morbiditetu u populaciji i na njihovo se liječenje i zbrinjavanje troši i velik udio zdravstvenog proračuna. Dosadašnje mogućnosti liječenja tipa 2 šećerne bolesti pokazuju ograničene rezultate u smislu postizanja smanjenja učestalosti kroničnih komplikacija i njihovih posljedica. Napredak medicinskih znanosti omogućuje bolje shvaćanje etiologije i patogeneze šećerne bolesti te omogućava i razvoj novih skupina lijekova. Liraglutid je predstavnik jedne od novih skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti, koji pokazuje velike prednosti pred dosadašnjom terapijom.

Descriptors: Glucagon-like peptide 1 – analogs and derivatives, pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Diabetes mellitus, type 2 – drug therapy; Hypoglycemic agents – therapeutic use

Summary. Diabetes type 2 is the most frequent metabolic disorder in Croatia, and also in all developed countries as well as in most of the countries in development. Chronic complications of diabetes are significant contributors to the morbidity in the population, and their management consumes a considerable amount of financial health resources. Previous treatment possibilities showed limited results in reducing the frequency of chronic complications and their consequences. Advancement in medical knowledge provides better understanding of etiology and pathogenesis of diabetes type 2, allowing as well a development of the new categories of drugs. Liraglutide is a representative of a new drug class which shows significant advantages over former medications.

Liječ Vjesn 2011;133:269–276

Šećerna bolest tipa 2 kao epidemiološki i terapijski problem

Šećerna bolest tipa 2 najrašireniji je metabolički poremećaj u Hrvatskoj i procjenjuje se da će pogoditi oko 9,2% stanovništva u dobi od 20 do 79 godina u godini 2010,¹ a troškovi zbog dijabetesa iznosit će oko 10% ukupnih zdravstvenih troškova.²

Najdojmljivija osobina šećerne bolesti je povišenje razine glukoze u krvi. Glikemija se u zdravih ljudi mijenja u vrlo uskom rasponu ne prelazeći 7,8 mM/L poslije jela.³ Uzroci hiperglikemije u tipu 2 šećerne bolesti jesu nesuprimirana hepatalna produkcija i lučenje glukoze, smanjen utok glukoze u mišiće te smanjenje lučenja inzulina.^{4,5}

Hiperglikemija je neposredno povezana s razvojem mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti i važan je čimbenik rizika od makrovaskularnih komplikacija. Rizik od razvoja mikrovaskularnih komplikacija javlja se već uz vrijednosti glikoziliranog hemoglobina koje su tek nešto više od normalnih i raste progresivno s porastom hiperglikemije.⁶ Rezultati meta-analiza upućuju na to da rizik od smrtnosti zbog vaskularnih bolesti raste uz porast glukoze u krvi u 120. minuti oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) u osoba koje nemaju šećernu bolest,⁷ što upućuje na važnost postprandijalnih porasta glukoze kao čimbenika rizika. Iz rezultata velikih kliničkih studija zna se da se zadovoljavajućom regulacijom glikemije može značajno smanjiti rizik od razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti.^{8–12} Studija UKPDS pokazala je da dulje razdoblje relativno dobre regulacije pridonosi smanjenju učestalosti

komplikacija čak i kada se s vremenom regulacija pogorša.¹² Isto tako je upozoreno na progresivnu prirodu gubitka beta-stanica i inzulinske sekrecije u tipu 2 šećerne bolesti.¹³

Progresivna priroda šećerne bolesti tipa 2 i postupna potreba za dodavanjem novih lijekova, kao i nesposobnost dosadašnjih terapijskih pristupa da zaustave progresivno zatijavanje beta-stanica uzrok su stalnog traženja novih terapijskih mogućnosti.

Inkretini – funkcija u normalnoj fiziologiji

Već je više od stotinu godina poznat učinak ekstrakta iz crijeva na egzokrinu funkciju gušterače,¹⁴ a ubrzo nakon toga počelo se razmišljati i o mogućem utjecaju čimbenika iz crijevnog ekstrakta (»seketina«) na endokrinu funkciju gušterače.¹⁵ Inkretinski efekt (učinak bolje sekrecije inzulina nakon oralne stimulacije glukozom nego nakon intravenuske stimulacije) uočen je prije više od četrdeset godina.¹⁶ Učinku inkretina u zdravih se osoba pripisuje 50–70% inzulinske sekrecije nakon oralne stimulacije.¹⁷ Inkretinski je efekt potenciran dvama crijevnim hormonima – GIP-om (*gastric inhibitory peptide*, koji se naziva i *glucose-dependent insulinotropic peptide*) i GLP-1 (*glucagone-like-pep-*

* KB Merkur – Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac« (mr. sc. Branko Novak, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Novak, KB Merkur – Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac«, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, bnovak@idb.hr

Primljeno 1. ožujka 2010., prihvaćeno 30. ožujka 2011.

tide 1), koji se luče iz stanica crijeva nakon što u njega dospiju nutrijenti.

GIP je polipeptid sastavljen od 42 aminokiseline koji luče K-stanice proksimalnog dijela tankog crijeva kao odgovor na podražaj glukozom i mastima. GLP-1 luče L-stanice distalnog dijela tankog crijeva. Oba polipeptida nakon sekrecije razgradi enzim DPP-IV (dipeptidil-peptidaza tipa 4) u roku od 1 do 2 minute.¹⁸ GIP snažno potiče lučenje inzulina ovisno o glukozu. Smatra se da u zdravih osoba njegovo djelovanje najviše pridonosi ukupnom inkretinskom efektu.¹⁹

GLP-1 se počne lučiti vrlo brzo nakon jela, brže nego što nutrijenti dospiju do crijeva, te se smatra da u sekreciji ulogu imaju i živčani i humoralni signali.²⁰ U zdravih osoba infuzija GLP-1 dovodi do stimulacije izlučivanja inzulina u skladu s razinom glukoze u krvi.^{21,22}

In vitro pokusi pokazuju da GLP-1 ima višestruko djelovanje na beta-stanice. Pod utjecajem glukoze pojačava transkripciju gena za inzulin¹⁸ te potiče diferencijaciju progenitornih stanica otočića u stanice koje luče inzulin ili glukagon.^{22,23} Djelovanje GLP-1 na alfa-stanice očituje se inhi-

bicijom sekrecije glukagona, što pridonosi efektu sniženja razine glukoze u krvi.²¹

Svojestvo GLP-1 da uspori pražnjenje želuca također pridonosi efektu regulacije glikemije.²⁴ Osim toga GLP-1 (i njegovi agonisti) djeluju na smanjenje apetita i unosa kalorija te pridonose smanjenju težine, što je dodatni mehanizam u glukoregulaciji. Smatra se da su učinci na apetit djelom posredovani i usporenjem pasaže kroz želudac, ali postoji i direktni efekt GLP-1 na hipotalamički centar za sitost.¹⁸

GLP-1 ima i mnogobrojne druge ekstrapankreatične metaboličke učinke. Pod njegovim utjecajem smanjuje se produkcija glukoze u jetri i pojačava sinteza glikogena, povećava metabolizam glukoze u mišićima te regulira metabolizam glukoze i masti u adipocitima.^{18,25,26}

Osim toga poznato je da se receptori za GLP-1 nalaze i na brojnim drugim organima, a poznati su i neki od učinaka GLP-1 na te organe i sustave.

GLP-1-receptori smješteni su u miokardu, pa se moglo i očekivati da GLP-1 djeluje na kardiovaskularni sustav. Pro-

Tablica 1. Lijekovi u liječenju šećerne bolesti tipa 2
Table 1. Medications in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Lijek (skupina) / Drug (class)	Djelovanje Action	Prednosti Advantages	Nedostaci Disadvantages
Nebetacitotropni lijekovi / Non-beta-cytotrophic drugs			
metformin	smanjuje inzulinsku rezistenciju /reduces insulin resistance	smanjuje inzulinemiju, ne pogoduje porastu težine, nema hipoglikemija / decreases insulinemia, does not favour weight gain, no hypoglycemia	kontraindiciran u oštećenju jetre i bubrega, gastrointestinalne nuspojave / contraindicated in hepatic and renal impairment, gastrointestinal adverse effects
tiazolidindioni /thiazolidinediones	smanjuju inzulinsku rezistenciju / reduce insulin resistance	nema hipoglikemija, smanjuju inzulinemiju / no hypoglycemia, decrease insulinemia	kardijalna dekompenzacija, mogući porast broja kardiovaskularnih incidenata / heart failure, possible increase in cardiovascular events
inhibitori alfa-glukozidaze / alpha-glucosidase inhibitors	usporavaju resorpciju glukoze / slow glucose reabsorption	nema hipoglikemija ni sistemskih učinaka / no hypoglycemia or systemic effects	gastrointestinalne nuspojave / gastrointestinal adverse effects
Betacitotropni lijekovi / Beta-cytotropic drugs			
sulfonilureje / sulfonylureas	pojačava sekreciju inzulina / increase insulin secretion	značajan učinak na pad glikemije / significant efficacy for glycemic lowering	porast tjelesne težine, hipoglikemije / body weight gain, hypoglycemia
meglitinidi (repaglinid, nateglinid) / meglitinides (repaglinide, nateglinide)	pojačavaju sekreciju inzulina / increase insulin secretion	dober postprandijalni učinak, manja vjerojatnost hipoglikemija nego uz sulfonilureje / good postprandial effect, less likelihood for hypoglycemia than with sulfonylureas	slabiji učinak na glikemije natašte / less effect on fasting glycemia
inkretini (eksenatid, liraglutid) / increatins (exenatide, liraglutide)	pojačava sekreciju inzulina ovisno o razini glukoze u krvi / increase glucose-dependent insulin secretion	nema hipoglikemija, smanjuju apetit i tjelesnu težinu / no hypoglycemia, reduce appetite and body weight	gastrointestinalne nuspojave, pankreatitis?, parenteralna primjena / gastrointestinal adverse effects, pancreatitis?, parenteral administration
inhibitori DPP-IV / DPP-IV inhibitors	pojačavaju djelovanje endogenih inkretina / increase action of endogenous incretins	nema hipoglikemija, neutralni u odnosu na tjelesnu težinu / no hypoglycemia, neutral regarding body weight	pankreatitis? / pancreatitis?
Inzulinski pripravci / Insulin preparations			
humani inzulinski pripravci i inzulinski analozi / human insulin preparations and insulin analogues	nadomještaju manjkavu inzulinsku sekreciju / replace defective insulin secretion	najbolja učinkovitost / best efficacy	porast tjelesne težine, hipoglikemije, parenteralna primjena / body weight gain, hypoglycemia, parenteral administration

vedeno je nekoliko studija na ljudima koje su te učinke i dokazale.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih primarnom angioplastikom pokazano je da 72-satna infuzija GLP-1 dana periinfarktno poboljšava kontraktilnost miokarda na mjestu infarkta, značajno poboljšava globalnu funkciju lijevog ventrikula te smanjuje hospitalnu smrtnost.²⁷

U drugoj je studiji pokazana djelotvornost GLP-1 primijenjenog u kontinuiranoj infuziji 48 sati perioperativno u bolesnika predviđenih za elektivno aorto-koronarno premoštenje. Studija je bila randomizirana i dvostruko slijepa, provedena na 20 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2. Osim bolje glukoregulacije, u bolesnika koji su primali GLP-1 uočen je bolji hemodinamski oporavak i manja potreba za inotropnim, vazoaaktivnim i antiaritmijskim liječenjem.²⁸

Treća je studija pokazala učinak dugotrajnog liječenja infuzijama GLP-1 na bolesnike s težim stupnjem srčanog popuštanja (NYHA III i IV). Primjena infuzija GLP-1 rezultirala je značajnim poboljšanjem funkcije lijeve klijetke, funkcionalnog statusa bolesnika i boljom kvalitetom života.²⁹

Kako su receptori za GLP-1 prisutni i na endotelnim stanicama, ispitan je i učinak GLP-1 na endotelnu funkciju. U studiji je kao model poslužilo mjerenje postishemijske vazodilatacije brahijalne arterije, a provedena je u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i tipom 2 šećerne bolesti te u zdravih. U bolesnika je zabilježeno značajno povećanje vazodilatacije nakon primjene GLP-1, dok je u zdravih taj učinak izostao.³⁰

O utjecaju GLP-1 na krvni tlak postoje kontroverzni podaci. U nekim animalnim studijama došlo je do porasta tlaka, vjerojatno zbog centralnog učinka na simpatički živčani sustav.^{31,32}

Kliničke studije na ljudima pokazale su međutim da postoji povoljan učinak koji se očituje malim ali ipak značajnim sniženjem sistoličkog tlaka u studijama s liraglutidom³³ i eksenatidom.³⁴

Na živčanom sustavu uočeno je antiapoptotsko djelovanje na živčane stanice.¹⁸

Lijekovi u liječenju šećerne bolesti

Lijekovi koji se danas rabe u liječenju šećerne bolesti tipa 2 mogu se podijeliti u tri osnovne skupine: betacitotropni lijekovi, nebetacitotropni lijekovi i inzulinski pripravci.

U tablici 1. prikazane su skupine lijekova, s njihovim djelovanjem, prednostima i nedostacima.

Inkretini u tipu 2 šećerne bolesti

Iako i GIP i GLP-1 imaju izražen inzulotropni učinak, samo je GLP-1 smatran potencijalnim kandidatom za lijek u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Razlog je tomu s jedne strane smanjenje inzulotropnog učinka GIP-a u tipu 2 šećerne bolesti,^{35,36} a s druge pojačan odgovor glukagona postprandijalno nakon primjene GIP-a.³⁷

Liraglutid u tipu 2 šećerne bolesti

Liraglutid je analog humanoga GLP-1 s 97% homologije. Produljenje djelovanja i otpornost na DPP-IV postignuti su zamjenom jedne aminokiseline (lizina argininom na poziciji 34) te dodatkom acilnog ostatka palmitina na poziciju 26. Osim otpornosti na DPP-IV, tako promijenjena molekula ima svojstvo nekovalentnog vezanja na albumin u intersti-

ciju i plazmi te se djelovanje produljuje i na taj način,³⁸ a vezanjem na albumin smanjuje se i bubrežna eliminacija liraglutida.³⁹

Nakon supkutane aplikacije apsorpcija je spora i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 9–12 sati, a poluvrijeme eliminacije iznosi 11–15 sati.⁴⁰

Zbog spore apsorpcije i eliminacije jedna dnevna doza dovoljna je za postizanje učinka tijekom 24 sata.

Prema preporukama Europske agencije za lijekove (EMA) liraglutid je indiciran za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u osoba kojih glikemija nije regulirana:

- u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom, ako uz maksimalne tolerabilne doze metformina ili sulfonilureje nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije,
- u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom i tiazolidindionom u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije unatoč dvojnjoj terapiji.

Liječenje liraglutidom počinje se dozom od 0,6 mg koju nakon tjedan dana treba povisiti na 1,2 mg. Počinjanje liječenja nižom dozom potrebno je zbog mogućih gastrointestinalnih nuspojava. U pojedinih bolesnika dozu je potrebno dodatno povisiti na 1,8 mg, što je i najviša preporučena dnevna doza.

Liraglutid se aplicira jednom na dan u bilo koje doba dana i bez obzira na obrok.⁴¹

Liraglutid je razvijen i ispitan u Novo Nordisku.

Kliničke studije treće faze LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) bile su podijeljene u 6 skupina (LEAD-1 do LEAD-6), a ukupno je sudjelovao 4801 bolesnik s tipom 2 šećerne bolesti čija glikemija nije bila regulirana standardnom oralnom terapijom.

U ispitivanju LEAD-1 ispitivanju uspoređen je dodatak liraglutida u tri doze (0,6, 1,2 ili 1,8 mg) glimepiridu u odnosu na placebo ili dodatak rosiglitazonu u dozi od 8 mg. Studija je trajala 26 tjedana i bila je dvostruko slijepa i randomizirana. Randomizirana su bila ukupno 1042 bolesnika u dobi od prosječno 56 godina i sa BMI 30 kg/m². Pri ulasku u studiju HbA1c bio je 8,5%, dvije trećine bolesnika bile su na kombiniranoj oralnoj terapiji, a trećina na monoterapiji.

Na kraju studije liraglutid je u sve tri doze bio značajno uspješniji u sniženju HbA1c od placeba i od rosiglitazona. U bolesnika na 1,8 mg liraglutida i na placebo zabilježen je manji pad težine (0,2 i 0,1 kg), dok su oni na liraglutidu 1,2 i 0,6 mg te na roziglitazonu dobivali na težini (0,7/0,3 i 2,1 kg). Porast težine u bolesnika na roziglitazonu bio je statistički značajan u odnosu na sve ostale skupine. Bolesnici liječeni s 1,2 i 1,8 mg liraglutida postizali su HbA1c niži od 7% u 35% i 42% slučajeva, što je bilo značajno više nego u bolesnika bilo na roziglitazonu (22%) bilo na placebo (8%).

Najčešće nuspojave bile su hipoglikemije (<10%), mučnina (<11%) te povraćanje (<5%) i proljev (<4%). Raniji izlazak iz studije bio je češći u grupama na placebo i roziglitazonu (27% i 16%) nego u grupama na liraglutidu (11%, 14% i 9% za 0,6, 1,2 i 1,8 mg liraglutida).⁴²

Studija LEAD-2 trajala je 26 tjedana kao dvostruko slijepa, a nakon toga je bila produljena još 18 mjeseci u »open-label« periodu. U toj je studiji bolesnicima nereguliranim na metforminu ili kombinaciji metformina i drugog oralnog antidijabetika dodan liraglutid (0,6; 1,2 ili 1,8 mg) na metformin, a uspoređivano je s monoterapijom metforminom ili kombiniranom terapijom metformin i glimepirid. Randomiziran je 1091 bolesnik. Prosječna je dob bila 57 (29–79) godina, BMI 31 kg/m², trajanje šećerne bolesti 7

godina, a HbA1c 8,4%. Na kraju studije liraglutid se pokazao uspješnijim u snižavanju HbA1c u odnosu na placebo u sve tri doze (-0,7%, -1% i -1% u odnosu na +0,1%), a u snižavanju HbA1c u odnosu na glimepirid jednako uspješnim u dozama od 1,2 i 1,8 mg. Bolesnici na liraglutidu izgubili su tijekom studije 1,8 do 2,8 kg ovisno o dozi liraglutida, dok su bolesnici na glimepiridu dobili 1 kg. Bolesnici na liraglutidu postigli su ciljne vrijednosti ADE za HbA1c (7%) u 42,4% (uz 1,8 mg liraglutida) i 35,3% (uz 1,2 mg liraglutida), što je bilo usporedivo s glimepiridom, a statistički značajno više nego placebo. Najčešća je nuspojava bila mučnina koja je bila znatno češća u ispitanika koji su primali liraglutid (11–19% prema 3–4% u grupama s glimepiridom ili placebo). Povraćanje se javljalo u 5–7% ispitanika koji su primali liraglutid (1% kod glimepirida/placeba), dok je proljeva bilo u 8–15% ispitanika na liraglutidu (4% u skupinama placebo/glimepirid). Gastrointestinalne nuspojave ovisne su o dozi i smanjuju se tijekom vremena. Hipoglikemije su kod ispitanika koji su uzimali liraglutid bile rijetke (3%), jednako rijetke kao i u ispitanika na placebo. U grupi ispitanika koja je uzimala glimepirid bile su mnogo češće (17%). Od ostalih učinaka zapaženo je sniženje sistoličkog tlaka za 2–3 mmHg (u usporedbi s povišenjem od 0,4 mmHg u grupi na glimepiridu, što je značajna razlika).⁴³

U studiji LEAD-3 ispitivan je učinak liraglutida (1,2 mg i 1,8 mg na dan) kao monoterapije u usporedbi s glimepiridom (8 mg na dan). Randomizirano je 746 bolesnika, prethodno liječenih dijetom i tjelovježbom (36,5%) ili monoterapijom (63,5%) – uključujući sulfonilureju, metformin, meglinide, inhibitore alfa-glukozidaze ili tiazolidindione do polovične doze od najviše dopuštene. Ispitanici su bili u dobi od 18 do 80 godina, s početnim HbA1c 8,3% u grupama na liraglutidu i 8,4% u grupi na glimepiridu. BMI bio je na početku studije 33 kg/m². Nakon 52 tjedna grupe na liraglutidu imale su značajno veće smanjenje HbA1c (-0,84% s 1,2 mg i -1,14% s 1,8 mg liraglutida u odnosu na 0,51% u grupi s 8 mg glimepirida). Isto je tako značajno veći udio ispitanika liječenih liraglutidom postigao ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% (42,8% na 1,2 mg i 50,9% na 1,8 mg liraglutida u odnosu na 27,8% ispitanika na glimepiridu). Obje grupe ispitanika koji su uzimali liraglutid gubile su na težini (oko 2 kg), dok su ispitanici koji su uzimali glimepirid dobili 1 kg. U studiji nije bilo teških hipoglikemija. Blažih hipoglikemija (GUP manji od 3,1 mmol/l) bilo je 12% u ispitanika na 1,2 mg liraglutida i 8% u ispitanika na 1,8 mg liraglutida, dok ih je u grupi na glimepiridu bilo 24%. Najčešća nuspojava bila je mučnina, koja se pojavila u 27,5% i 29,3% ispitanika na liraglutidu (1,2 odnosno 1,8 mg), a u 8,5% ispitanika u grupi koja je uzimala glimepirid. U dva je bolesnika zabilježen pankreatitis (u jednoga nakon 197 dana uzimanja 1,2 mg liraglutida, a u drugoga nakon 333 dana uzimanja 1,8 mg liraglutida). Oba su se oporavila, a jedan je i nastavio studiju.⁴⁴

U studiji LEAD-4 ispitivan je liraglutid (u dozi od 1,2 i 1,8 mg) u odnosu na placebo kao dodatak kombinaciji metformina i rosiglitazona. Randomizirana su ukupno 533 bolesnika, prosječne dobi 55 godina i BMI 33 kg/m². Studija je trajala 26 tjedana. Na početku studije HbA1c bio je 8,5% (u grupi na 1,2 mg liraglutida), 8,6% (u grupi na 1,8 mg) te 8,4% (u grupi na placebo). Na kraju studije HbA1c u obje grupe na liraglutidu snižen za 1,2%, što je bilo značajno više nego u grupi ispitanika na placebo (-0,5%). Značajno je više bolesnika na liraglutidu postiglo ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% (57,5%/1,2 mg liraglutida i

53,7%/1,8 mg liraglutida u odnosu na 28,1% uz placebo). Ispitanici na liraglutidu gubili su na težini ovisno o dozi (-1,0 kg i -2,0 kg), dok su ispitanici na placebo dobili na težini 0,6 kg. Ispitanici na liraglutidu imali su i značajan pad sistoličkog tlaka u odnosu na placebo (5,6 mmHg u grupi na 1,2 mg i 4,5 mmHg u grupi na 1,8 mg). Zabilježen je i malen ali statistički značajan porast pulsa u grupama na liraglutidu u odnosu na placebo i početak studije (2 otkucaja/min i 3 otkucaja/min u grupama na 1,2 i 1,8 mg liraglutida u odnosu na -0,5 otkucaja/min uz placebo). Značajno je poboljšanje zabilježeno i u mjerama funkcije beta-stanica (omjer proinzulin/inzulin, razina C-peptida i HOMA-B-indeks funkcije beta-stanica) u grupama na liraglutidu. Došlo je do pada inzulinske rezistencije u sve tri grupe bez značajnih razlika među grupama. Najčešće nuspojave bile su gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje, proljev) značajno češće u grupama na liraglutidu (45%:56%:19%). Mučnina se pojavila na početku studije u 29% ispitanika na 1,2 mg liraglutida i 40% na 1,8 mg liraglutida, a tijekom studije postupno se smanjivala te je na kraju bila prisutna podjednako učestalo kao i kod placeba. Nije bilo slučajeva pankreatitisa. Hipoglikemije su bile blaže, a bilo ih je više u grupama na liraglutidu (7,9% i 9,0% u odnosu na 5,1% uz placebo).⁴⁵

Studija LEAD-5 usporedila je učinkovitost liraglutida u odnosu na glargin, dodanog na dvostruku terapiju oralnim hipoglikemicima (metformin i glimepirid) u nereguliranih bolesnika. Randomiziran je 581 ispitanik. Ispitanici su bili raspoređeni da uzimaju liraglutid 1,8 mg, glargin ili placebo (u omjeru 2:2:1). Grupe liraglutid/placebo bile su dvostruko slijepe, a glargin je zbog potrebe titracije bio »open-label«. Studija je trajala 26 tjedana, a ispitanici su bili prosječne dobi 57 godina, trajanja šećerne bolesti 9 godina. BMI je na početku studije bio 30 kg/m², a HbA1c 8,3% u obje grupe ispitanika. Na kraju studije liraglutid se pokazao značajno uspješnijim u snižavanju HbA1c i u odnosu na glargin i u odnosu na placebo (-1,33% prema -1,09% prema -0,24%). Značajno je veći broj bolesnika postigao ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% uz liraglutid nego uz glargin ili uz placebo (53,1%–45,8%–15,5%).

Tjelesna se težina u ispitanika koji su primali liraglutid značajno više smanjila unutar grupe (-1,8 kg u odnosu na početnu) i u odnosu na placebo (gdje je smanjena za 0,42 kg u odnosu na početnu) i u odnosu na glargin (gdje je na kraju studije porasla za 1,6 kg). Na kraju ispitivanja bila je između ispitanika na liraglutidu i na glarginu prosječna razlika od -3,4 kg u korist liraglutida.

U ispitanika na liraglutidu zabilježen je pad sistoličkoga tlaka za 4 mmHg na kraju studije, u placeboj grupi za 1,4 mmHg, a u ispitanika koji su primali glargin tlak je porastao za 0,54 mmHg. Navedene razlike bile su značajne između glargina i liraglutida.

Glavna nuspojava liraglutida bila je mučnina (14% ispitanika u odnosu na 3,5% uz placebo i 1,3% uz glargin). Učestalost mučnine smanjivala se tijekom studije. U 10% ispitanika na liraglutidu pojavio se proljev, a u 7% povraćanje (što je bilo značajno više nego u ispitanika na placebo i na glarginu). Značajan porast kalcitonina na početku studije zabilježen je i u grupi na liraglutidu i u grupi na glarginu u odnosu na placebo, a vrijednosti kalcitonina na kraju studije u obje su grupe bile unutar granica referentnih vrijednosti.⁴⁶

Liraglutid je uspoređen i s eksenatidom u studiji LEAD-6. Sudjelovali su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 nereguliranih glikemija na terapiji metforminom, sulfonilurejom ili

kombinacijom metformina i sulfonilureje. U studiji su randomizirana 464 ispitanika, a studija je trajala 26 tjedana. Bolesnici su bili prosječne dobi 57 godina, trajanja šećerne bolesti 8 godina, BMI 33 kg/m², a HbA1c 8,2%. Ispitanicima je na postojeću terapiju (metformin, sulfonilureja ili kombinacija) dodan liraglutid 1,8 mg jednom na dan ili eksenatid 10 mg 2x na dan. Doza je održavana tijekom studije, a u slučaju hipoglikemija bilo je dopušteno jedino sniziti dozu sulfonilureje.

Nakon 26 tjedana došlo je do značajnog pada HbA1c u obje grupe ispitanika. Pad je bio signifikantno veći u grupi ispitanika koji su uzimali liraglutid (-1,12% prema -0,79%; p<0,0001). Uz liraglutid je veći udio ispitanika uspio postići ciljnu vrijednost HbA1c niže od 7% (54% prema 43%; p=0,0015). U obje grupe ispitanika došlo je do pada tjelesne težine (za 3,24 kg u ispitanika na liraglutidu i za 2,87 kg u ispitanika na eksenatidu).

Od nuspojava bile su najčešće mučnina i dispepsija. Mučnina je u početku studije bila podjednako prisutna u obje skupine uz pad učestalosti tijekom vremena, da bi u 26. tjednu bila prisutna u 3% ispitanika na liraglutidu i 9% ispitanika na eksenatidu.

U jednog je ispitanika tijekom liječenja liraglutidom ustanovljen kronični pankreatitis, ali je liječenje nastavljeno jer ispitivač nije smatrao da je događaj povezan s uzimanjem liraglutida.

Teških hipoglikemija nije bilo u grupi bolesnika koji su uzimali liraglutid, a pojavile su se dvije u grupi koja je primala eksenatid (oba su bolesnika imali u terapiji i sulfonilureju).

Blagih je hipoglikemija bilo u obje grupe (u 26% ispitanika na liraglutidu i 34% ispitanika na eksenatidu), a bile su značajno češće ako su ispitanici uzimali i sulfonilureju.⁴⁷

Provedeno je i nekoliko metaanaliza unutar ispitivanja LEAD.

U prvoj je metaanalizi utvrđeno utjecaj liraglutida na HbA1c, glukozu natašte, tjelesnu težinu i sistolički tlak, u ovisnosti o tome je li liraglutid uziman kao zamjena za drugu, već uzimanu oralnu terapiju, je li dodan na već postojeću oralnu terapiju ili je dodan bolesnicima liječenim djetom/tjelovježbom. Utvrđeno je da je liraglutid uspješniji u redukciji HbA1c i glukozu natašte ako se doda na već postojeću terapiju nego ako se njime zamijeni već uzimana peroralna terapija. S druge strane, bez obzira na koji je način dodan u liječenje, sniženje krvnog tlaka i tjelesne težine u prvom je redu ovisilo o tome koliko su ti parametri bili povišeni na početku liječenja.⁴⁸

U drugoj je metaanalizi utvrđeno da primjena liraglutida u dozi od 1,8 mg daje veću vjerojatnost postizanja ciljnog HbA1c <7% nego bilo kojeg komparatora (66% uz liraglutid, 18–54% uz placebo/ostale lijekove). I vjerojatnost postizanja kompozitnog »end-pointa« (HbA1c<7%, sistolički tlak niži od 130 mmHg, a da ne dođe do porasta tjelesne težine) bila je znatno viša nego kod placeba ili drugih lijekova (26% prema 3–16%).⁴⁹

U trećoj je metaanalizi istražen utjecaj liraglutida na sistolički krvni tlak. Prosječno sniženje sistoličkog tlaka iznosilo je 2,5 mmHg i nastupilo je unutar 2 tjedna od početka liječenja, te se zadržalo 26 tjedana. Sniženje krvnog tlaka ovisilo je o ishodišnim vrijednostima te je u osoba s tlakom između 140 i 190 mmHg iznosilo i do 11,4 mmHg.⁵⁰

U četvrtoj metaanalizi uspoređen je utjecaj liraglutida i glimepirida na glikemijsku regulaciju tijekom studije u odnosu na početnu funkciju beta-stanica. Utvrđeno je da je liraglutid uspješan u redukciji HbA1c bez obzira na ishodišnu

funkciju beta-stanica, ali je najbolji učinak bio u bolesnika s najbolje očuvanom funkcijom beta-stanica na početku studije.⁵¹

Peta metaanaliza uspoređivala je utjecaj liječenja liraglutidom na funkciju beta-stanica u studijama LEAD 1–5. Utvrđeno je značajan porast funkcije beta-stanica (28–34%) mjereno HOMA-B-indeksom u svim grupama liječenim liraglutidom u dozi od 1,8 mg.⁵²

Navedene metaanalize publicirane su kao sažeci na kongresu Europske udruge za proučavanje dijabetesa (*European Association for Study of Diabetes – EASD*) 2008. godine te kongresu Američke udruge za dijabetes (*American Diabetes Association – ADA*) 2009. godine.

Liraglutid je pokazao i određene povoljne učinke na markere kardiovaskularnog rizika. U studiji koja je trajala 14 tjedana i koja je bila provedena radi utvrđivanja uspješnosti i sigurnosti liječenja liraglutidom u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti bili su praćeni i markeri kardiovaskularnog rizika: adiponektin, leptin, C-reaktivni protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6), čimbenik nekroze tumora alfa (TNF-alfa), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1) te B-tip natriuretskog peptida (BNP). Utvrđeno je da je u grupama bolesnika liječenih liraglutidom došlo do značajnog sniženja koncentracije PAI-1 i BNP-a te do pada razine hs-CRP-a koji nije bio statistički značajan, ali je bio ovisan o dozi. Promjene u razinama ostalih markera rizika nisu utvrđene.⁵³

Liraglutid u liječenju pretilosti

Ispitivana je učinkovitost liraglutida i u liječenju pretilosti. Studija je bila dvostruko slijepa i kontrolirana placebom u odnosu na liraglutid, a otvorena u usporednom kraku s orlistatom. Studija je trajala 20 tjedana, a randomizirano je bilo 564-ero bolesnika obaju spolova, u dobi od 18 do 65 godina i s indeksom tjelesne mase 30–40 kg/m². Objе su se skupine pridržavale hipokalorijske dijetе s deficitom od 500 kcal na dan uz pojačanu tjelesnu aktivnost. Ispitivana skupina aplicirala je jednu od četiri moguće doze liraglutida (1,2; 1,8, 2,4 ili 3,0 mg) ili placebo. Poredbena skupina u usporednom kraku uzimala je orlistat kapsule 3x na dan u dozi od 120 mg.

Ispitanici svih četiriju podskupina koji su uzimali liraglutid izgubili su znatno više na težini od onih koji su aplicirali placebo (-2,8 kg u skupini na placebo; -4,8/-5,5/-6,3/-7,2 kg). Ispitanici koji su uzimali orlistat izgubili su 4,1 kg, što je značajno manje od ispitanika na 2,4 i 3,0 mg orlistata. Gubitak težine veći od 5% početne težine bio je prisutan u znatno većem udjelu bolesnika na bilo kojoj dozi liraglutida u odnosu na placebo, dok je u odnosu na orlistat bio značajno veći samo u skupini koja je aplicirala 3,0 mg liraglutida.

Učestalost predijabetesa značajno je smanjena u bolesnika koji su aplicirali 1,8, 2,4 ili 3,0 mg liraglutida u odnosu na placebo (u odnosu na orlistat nije rađena komparacija).

Najčešća nuspojava uz liraglutid bila je mučnina. Porast kalcitonina, a ni slučajevi pankreatitisa nisu zabilježeni.⁵⁴

Liraglutid u usporedbi sa sitagliptinom

Uspoređena je i učinkovitost liraglutida u odnosu na sitagliptin u nereguliranih bolesnika tipa 2 koji nisu bili zadovoljavajuće regulirani metforminom. Studija je bila otvorena (ali maskirana za statističare) i trajala je 26 tjedana. Bilo je randomizirano 665 bolesnika u dobi od 18 do 80 godina i sa BMI manjim od 45 kg/m² te vrijednosti HbA1c 7,5–10,0%. Ispitanici su uz metformin primali liraglutid

(1,2 ili 1,8 mg) ili sitagliptin (100 mg jednom na dan). Razina HbA1c znatno je više smanjena uz liraglutid (–1,5% uz 1,8 mg i –1,24% uz 1,2 mg) nego uz sitagliptin (–0,90%). Ispitanici su uz liraglutid osim toga gubili i više na težini (–3,38 kg uz 1,8 mg i –2,86 kg uz 1,2 mg) nego uz sitagliptin (–0,96 kg). Najčešća nuspojava liraglutida bila je i u ovoj studiji mučnina.⁵⁵

Liraglutid i nuspojave liječenja

U navedenim studijama LEAD, kao i u kliničkim studijama druge faze najčešća je nuspojava bila mučnina. Javljala se na početku liječenja i bila je ovisna o dozi, da bi se njezina učestalost smanjivala tijekom liječenja. Osim mučnina od gastrointestinalnih nuspojava bilo je i proljeva te povraćanja, ali znatno manje nego mučnina.

Hipoglikemije su uvijek interesantne kao nuspojava kod lijekova koji se rabe u liječenju šećerne bolesti, jer su čimbenik koji ograničava postizanje dobre regulacije. Stoga su u liječenju šećerne bolesti najpoželjniji oni koji nemaju veliku učestalost hipoglikemija. U studijama s liraglutidom hipoglikemije su bile česte jedino u skupinama gdje je liraglutid kombiniran s glimepiridom, dok su inače bile rijetke.

Pankreatitis je nuspojava koja je posebno budno praćena, s obzirom na to da je u razdoblju nakon što je FDA odobrila prvi inkretinski analog – eksenatid – zabilježen određen broj slučajeva akutnog pankreatitisa u bolesnika liječenih njime.⁵⁶

Situaciju treba sagledavati i u svjetlu činjenice da je akutni pankreatitis učestaliji u osoba s tipom 2 šećerne bolesti,⁵⁷ kao i da su u osoba s pretilosti i osoba s tipom 2 šećerne bolesti češće određene histološke promjene u tkivu gušterače u smislu kroničnog pankreatitisa.⁵⁸

U studijama vezanim uz liraglutid do sada je objavljeno 9 slučajeva pankreatitisa (od toga 6 akutnih u ispitanika koji su primali liraglutid, 2 kronična u ispitanika koji su primali liraglutid te 1 akutni u ispitanika koji je bio na komparatoru – glimepiridu).

Ukupan broj slučajeva i izloženost premleni su da bi se moglo ustvrditi postoji li uzrok i veza između nastanka akutnog pankreatitisa i liječenja pomoću liraglutida. Incidencija u ispitanika na liraglutidu i uspoređivanome lijeku konzistentna je s onom koja bi se očekivala u populaciji bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.

Druga moguća skupina nuspojava na koju se obratila pažnja jesu nuspojave vezane uz štitnjaču i djelovanje na lučenje kalcitonina. U animalnim pokusima na glodavcima utvrđeno je da na C-stanicama štitnjače postoje receptori za GLP-1 i da dugotrajna primjena visokih doza liraglutida doводи do hiperplazije C-stanica, a u nekim slučajevima i do neoplazije. Međutim na drugim skupinama pokusnih životinja, a ni na ljudskim C-stanicama štitnjače nisu utvrđeni receptori za GLP-1. U studijama s liraglutidom bilo je slučajeva porasta kalcitonina pri početku liječenja, ali su se vrijednosti vratile na početnu razinu pred kraj studije. Učestalost svih nuspojava vezanih za štitnjaču (neoplazme, struma, povišen kalcitonin) bila je slična u skupinama na liraglutidu (33,5 na 1000 bolesnik-godina izloženosti), na placebo (30,0) te na svim usporednim terapijama (21,7).⁴¹

Zaključak

S dolaskom inkretina dobili smo novu skupinu lijekova, koja se uvelike razlikuje od dosadašnjih opcija liječenja.

U liječenju tipa 2 šećerne bolesti koncentriramo se na dva osnovna patofiziološka poremećaja: inzulinsku rezistenciju i smanjenje lučenja inzulina.

Osnovne mjere liječenja (redukcija tjelesne težine i primjerena prehrana te pojačana tjelesna aktivnost) vrlo su uspješne u postizanju bolje inzulinske osjetljivosti (smanjenju inzulinske rezistencije). Naravno da uvijek postoji problem u postizanju bolesnikove suradljivosti, jer navedene mjere najčešće znače korjenitu promjenu stila života za te bolesnike.

Sljedeći korak u liječenju jesu lijekovi koji djeluju na inzulinsku rezistenciju i danas nam se i u toj skupini povećao broj mogućnosti liječenja. Metformin je lijek koji se rabi već više od 50 godina. Unatoč činjenici da je u tih 50 godina tijekom određenog perioda bio pod sumnjom da uzrokuje teške komplikacije (laktičnu acidozu), s vremenom se pokazalo da je lijek siguran barem kao i ostale skupine oralnih antidijabetika. Druga poluga u djelovanju na inzulinsku rezistenciju jesu tiazolidindioni. Kao skupina su u upotrebi mnogo kraće i za sada se zna za određena ograničenja kod upotrebe, a vjerojatno će trebati dulje vrijeme da se pokaže njihovo pravo mjesto i vrijednost.

Kako se navedenim lijekovima djeluje samo na inzulinsku rezistenciju, ostaje drugi patofiziološki poremećaj – smanjenje lučenja inzulina, kao posljedica progresivnoga gubitka beta-stanica. Tradicionalno se na taj mehanizam u početku liječenja nije uvijek djelovalo farmakoterapijom, jer se smanjenjem inzulinske rezistencije kompenzira manjak inzulina. Međutim uzimajući u obzir progresivnu prirodu gubitka beta-stanica u tipu 2 šećerne bolesti, znamo da u određenom trenutku treba početi djelovati i lijekovima koji pojačavaju izlučivanje inzulina (ili nadoknađivati manjak egzogenim inzulinom). Dosadašnje mogućnosti sastojale su se u primjeni preparata sulfonilureje ili meglitinida. Oboje su beta-citotropni lijekovi koji potiču sekreciju inzulina, ali neovisno o koncentraciji glukoze u krvi. Kao posljedica se mogu javiti hipoglikemije, a sam proces gubitka beta-stanica i dalje traje.

Dolaskom skupina lijekova koji se baziraju na inkretinima (inkretinski analozi i DPP-IV-inhibitori) izgleda da smo dobili ne samo novu skupinu lijekova već i prvi put »pametne« lijekove za šećernu bolest. Inkretini djeluju na sekreciju inzulina ovisno o razini glukoze u krvi i praktički nema hipoglikemija. Osim toga djeluju povoljno i na druge patofiziološke mehanizme u šećernoj bolesti: smanjuju apetit i pridonose gubitku tjelesne težine, a pridonose i »oporavku« beta-stanica, čime smo zakoračili i korak dublje u etiopatogenetskom pristupu liječenju.

Kako nam pokazuju podaci iz dosadašnjih studija, inkretini bi bili lijek izbora u bolesnika u kojih se djelovanjem na smanjenje inzulinske rezistencije ne postiže zadovoljavajuća glukoregulacija. S obzirom na njihovo djelovanje na smanjenje apetita te oporavak beta-stanica, možemo pretpostaviti da bi se uključivanjem inkretina u prvu liniju liječenja (na početku bolesti i zajedno s metforminom) mogao postići zaokret u dosada uobičajenom tijeku liječenja tipa 2 šećerne bolesti koji završava sekundarnim zatajivanjem gušterače i potrebom za inzulinskom terapijom.

LITERATURA

1. *IDF Diabetes Atlas [Internet]*. 4th ed. Brussels: International Diabetes Association; c.2009.: Country Summary Table; Dostupno na: <http://atlas.idf-bxl.org/book/export/html/250>
2. *IDF Diabetes Atlas [Internet]*. 4th ed. Brussels: International Diabetes Association; c.2009. : Health expenditure for diabetes, 2010 and 2030; Dostupno na: http://atlas.idf-bxl.org/sites/default/files/DM%20expenditures_7_regions.xls

3. *Home PD*. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance. *Diab Obes Metab* 2000;2(Suppl 1):S7–S11.
4. *Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE*. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787–94.
5. *Weyer C, Bogardus C, Pratley RE*. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197–203.
6. *The Diabetes Control and Complications Trial Group*. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–98.
7. *Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Forhan A, Eschwege E*. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360–7.
8. *The Diabetes Control and Complications Trial Group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
9. *The Diabetes Control and Complications Trial Group*. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416–23.
10. *Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E i sur*. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–17.
11. *United Kingdom Prospective Diabetes Study 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;352:837–53.
12. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA*. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
13. *UK Prospective Diabetes Study Group*. UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249–58.
14. *Bayliss WM and Starling EH*. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28:325–53.
15. *Moore B, Edie ES and Abram JH*. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;1:28–38.
16. *Elrick H, Stimmler L, Hlad Cj, Jr, Arai Y*. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964 Oct;24:1076–1082.
17. *Nauck MA, Homberger E, Siegel EG i sur*. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492–8.
18. *Baggio LL, Drucker DJ*. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57.
19. *Drucker DJ*. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929–40.
20. *Drucker DJ, Nauck MA*. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–705.
21. *Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W*. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:912–7.
22. *Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM*. Glucagon-like peptide 1 and exendin 4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999;48:2358–66.
23. *Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF*. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002;143:3152–61.
24. *Nauck MA, Niederreithholz U, Ettl R i sur*. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997;273:E981–8.
25. *Villanueva-Peñacarrillo ML, Márquez L, González N, Díaz-Miguel M, Valverde I*. Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. *Horm Metab Res* 2001;33:73–7.
26. *Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ*. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. *Endocrinology* 2009;150:1155–1164.
27. *Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG i sur*. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962–5.
28. *Sokos GG, Bolukoglu H, German J i sur*. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007;100:824–9.
29. *Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP*. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–9.
30. *Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q i sur*. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209–15.
31. *Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN i sur*. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110:43–52.
32. *Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E*. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994;266:E459–66.
33. *Zinman B, Gerich J, Buse JB i sur*. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–30.
34. *Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD i sur*. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448–60.
35. *Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C i sur*. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 S7–36 amideC but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301–307.
36. *VilSBoll T, Krarup T, Madsbad Si sur*. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:1111–1119.
37. *Chia CW, Carlson OD, Kim W i sur*. Exogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1342–1349.
38. *Knudsen LB, Agerso H, Bjenning C i sur*. GLP-1 derivatives as novel compounds for the treatment of type 2 diabetes: Selection of NN2211 for clinical development. *Drugs Future* 2001;26:677.
39. *Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M*. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45:195–202.
40. *Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S 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. *Diab Care* 2002;25:1398–404.
41. *Victoza: European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public [Internet]*. London: EMA; 2009 July. 29 str. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/victoza/H-1026-PI-en.pdf>
42. *Marre M, Shaw J, Brändle M i sur*. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Med* 2009;26:268–78.
43. *Nauck M, Frid A, Hermansen K i sur*. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84–90.
44. *Garber A, Henry R, Ratner R i sur*. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473–81.
45. *Zinman B, Gerich J, Buse JB i sur*. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–30.
46. *Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O i sur za Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group*. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046–55.
47. *Buse JB, Rosenstock J, Sesti G i sur za LEAD-6 Study Group*. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39–47.
48. *Zinman B, Buse J, Falahati A, Moses A, Gough S*. Liraglutide more effectively achieves a composite endpoint for A1c, SBP and weight change than other diabetes therapies. *Diabetes* 2009;58(suppl.1):537–P.
49. *Nauck MA, Pratley RE, Falahati A, Brett J, Holst JJ*. Adding liraglutide to existing therapy rather than substituting it for existing therapy pro-

- duces greater improvement in glycaemic control: evidence from a meta-analysis. *Diabetes* 2009;58(suppl.1):459–P.
50. *Fonseca V, Madsbad S, Falahati A, Zychma M, Plutzky J.* Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic blood pressure – a meta-analysis of six clinical trials (LEAD). *Diabetes* 2009;58(suppl.1):545–P.
51. *Matthews DR, Falahati A, Toft AD, Meier J.* Liraglutide improves glycaemic control significantly more than glimepiride in patients with higher baseline beta-cell function. *Diabetes* 2009;58(suppl.1):2064–PO.
52. *Matthews DR, Marre M, Le Thi TD i sur.* Liraglutide, a human GLP-1 analogue, significantly improves beta-cell function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(Suppl.1):P892.
53. *Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M i sur.* Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1129–31.
54. *Astrup A, Rossner S, Van Gaal L i sur.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61375-1. Dostupno na: <http://www.thelancet.com>.
55. *Pratley RE, Nauck M, Bailey T i sur; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group.* Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomized, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;24;375(9724):1447–56.
56. *Denker PS, Dimarco PE.* Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabet Care* 2006;29:471.
57. *Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL.* Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2009;32:834–8.
58. *Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, Rizza RA, Dry S, Butler PC.* Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia* 2010;53:21–6.

ALERGIJSKI INTERSTICIJSKI NEFRITIS UZROKOVAN LIJEKOVIMA

DRUG INDUCED ALLERGIC INTERSTITIAL NEPHRITIS

KREŠIMIR GALEŠIĆ, INGRID PRKAČIN, MIROSLAV TIŠLJAR,
IVICA HORVATIĆ, DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Intersticijski nefritis – kemijski izazvan, patologija, farmakoterapija; Akutna bubrežna insuficijencija – kemijski izazvana; Glukokortikoidi – terapijska primjena; Alergija na lijekove – komplikacije

Sažetak. Alergijski intersticijski nefritis (AIN) uzrokovan lijekovima rijedak je oblik bubrežne bolesti koji se klinički primarno manifestira akutnom bubrežnom insuficijencijom. Najčešća etiopatogeneza AIN-a reakcija je preosjetljivosti na lijekove među kojima su najzastupljeniji antibiotici. Najvažnija dijagnostička metoda u bolesnika sa sumnjom na AIN jest biopsija bubrega. Uz ukidanje uzročnog lijeka, u liječenju AIN preporučuje se primjena glukokortikoida, u dozi od 1 mg/kg/dan s postepenim snižavanjem doze, u trajanju do 3 mjeseca. U ovom radu, prikazali smo 10 bolesnika kod kojih je nakon pregleda bubrežnog bioptata s nalazom AIN-a, retrospektivno učinjena analiza kliničkih i biokemijskih podataka. Definirane su četiri različite uzročne skupine lijekova AIN-a, a najčešći su bili antibiotici. U kliničkoj prezentaciji dominirala je akutna bubrežna insuficijencija s medijanom serumskog kreatinina od 497,5 $\mu\text{mol/L}$. Svi bolesnici osim jednoga liječeni su preporučenim dozama glukokortikoida. Troje bolesnika liječeno je i hemodijalizom. U svih bolesnika došlo je do oporavka bubrežne funkcije, uz medijan serumskog kreatinina nakon tromjesečnoga glukokortikoidnog liječenja (u sedmero bolesnika) od 152 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,018$).

Descriptors: Nephritis, interstitial – chemically induced, pathology, drug therapy; Acute kidney injury – chemically induced; Glucocorticoids – therapeutic use; Drug hypersensitivity – complications

Summary. The allergic interstitial nephritis (AIN) is a rare renal disorder which is commonly clinically presented with an acute renal failure. AIN is the most frequent result of the hypersensitivity related to drugs (most often antibiotics). In the patients with clinical suspicion to a drug related AIN, kidney biopsy is the most important diagnostic procedure. Except of causative drug discontinuation, AIN therapy is based on high dose glucocorticoids 1 mg/kg/day with dose tapering during consecutive 3 months. In the present work, we have shown 10 patients with drug induced AIN. We identified 4 causative drug groups among which most frequent were antibiotics. In clinical presentation of our patients acute renal failure was dominant and median of baseline serum creatinine was 497.5 $\mu\text{mol/L}$. In all patients the kidney biopsy was performed and nine patients (90%) have been treated with recommended glucocorticoid regimen, additionally, in 3 patients hemodialysis was introduced. In all patients, reduction in serum creatinine value was achieved with serum creatinine median of 152 $\mu\text{mol/L}$ after a three-month glucocorticoid treatment ($p=0.018$).

Liječ Vjesn 2011;133:276–283

* Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Zagreb (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.; Miroslav Tišljarić, dr. med.; Ivica Horvatić, dr. med.), Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Merkur«, Zagreb (doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.), Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Zagreb (prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Galešić, Odjel nefrologije, Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb, e-mail: kresog@kbd.hr

Primljeno 19. kolovoza 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2011.