

EKSTRAGLIKEMIJSKI UČINCI LIRAGLUTIDA, ANALOGA HUMANOG GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1

TOMISLAV BULUM^{1,2} i LEA DUVNJAK^{1,2}

¹Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac i ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) je probavni hormon koji stimulira lučenje inzulina u ovisnosti o razini glukoze. GLP-1 analog liraglutid ima 97 %-tnu sličnost ljudskom GLP-1 i ima učinke neovisne o regulaciji glikemije jer su receptori za GLP-1 široko rasprostranjeni po našem organizmu i to u srcu (uključujući vaskularni endotel i miokard), gastrointestinalnom sustavu, jetri, bubrežima, perifernom i centralnom živčanom sustavu. GLP-1 agonisti predstavljaju značajan napredak u liječenju šećerne bolesti tipa 2, jer oni jedinstveno djeluju na širok spektar rizičnih čimbenika kardiovaskularne bolesti snižavanjem tjelesne težine, sistoličkog krvnog tlaka, albuminurije i serumskih lipida. Studije su pokazale kardioprotektivni učinak terapije liraglutidom na vaskularni endotel i miokard uključujući vazodilataciju i antiupalne učinke. Liječenje liraglutidom značajno snižava razinu ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida. Liječenje liraglutidom snižava sistolički krvni tlak djelujući na bubrežno izlučivanje natrija te perifernu vazodilataciju. Terapija liraglutidom smanjuje jetrenu lipogenezu, inzulinsku rezistenciju jetre i masnog tkiva i upalne procese masnog tkiva u bolesnika s nealkoholnom masnom bolešću jetre te nealkoholnim steatohepatitisom. Aktivacija GLP-1 receptora ima presudnu ulogu u zaštiti bubrega od oksidativnog stresa pod utjecajem hiperglikemije te terapija liraglutidom smanjuje albuminuriju, reducira mezangijalnu ekspanziju, povisuje razinu dušičnog oksida te poboljšava glomerularnu filtraciju. GLP-1 agonisti također imaju neuroprotektivnu ulogu u animalnim modelima s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Ključne riječi: glukagonu-sličan peptid-1, šećerna bolest tipa 2, liraglutid, kardiovaskularni rizik

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med.
Sveučilišna Klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac
Klinička bolnica Merkur
Dugi dol 4a
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +38512353991; faks: +38512331515
E-pošta: tbulum@idb.hr

UVOD

Zadnjih nekoliko godina razvijeno je više različitih terapijskih opcija i uvedeno u liječenje šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2). Terapija bazirana na inkretinima je zanimljiva ne samo zbog njihovog učinka u regulaciji glikemije već i zbog njihovog mehanizma djelovanja (1, 2). Inkretini su probavni hormoni koji stimuliraju sekreciju inzulina kao odgovor na oralni unos hrane. Glavnina inkretinskog učinka temeljena je na glukagonu sličnom peptidu-1 (GLP-1) koji se izlučuje iz tankog crijeva i snižuje razinu glikemije djelujući na beta stanicu gušterače potičući lučenje inzulina te istovremeno djelujući na alfa stanicu gušterače smanjujući lučenje glukagona. GLP-1 također smanjuje motilitet želuca i povećava osjećaj sitosti smanjujući unos hrane što rezultira gubitkom tjelesne težine. Ljudski GLP-1 ima jako kratko vrijeme

poluživota od 1,5-2 minute zbog brze razgradnje putem enzima dipeptidil peptidaze-IV (DDP-IV).

Liraglutid je GLP-1 analog koji je proizveden rekombinantnom DNA tehnologijom i dijeli 97 %-tnu aminokiselinsku sličnost s ljudskim GLP-1 hormonom. Zbog svoje otpornosti na enzim DPP-IV i dugog vremena poluživota aplicira se supkutano 1x/dan. LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) programi koji su uključili 6 randomiziranih kliničkih studija evaluirali su učinkovitost i sigurnost liraglutida u različitim populacijama bolesnika sa ŠB2, od onih bez terapije do onih s više hipoglikemijskih lijekova (uključujući glimepirid, roziglitazon, inzulin glargin i eksenatid). U LEAD programima terapija liraglutidom je dovela do značajnog sniženja hemoglobina A1c od 1,0 do 1,5 % te značajnog sniženja tjelesne težine od 2,0 do 3,4 kg (3-7).

Aktivacija GLP-1 receptora na beta stanici gušterače stimulira adenilat ciklazu i povećava stvaranje cAMP-a, primarnog čimbenika u GLP-1 induciranom lučenju inzulina (8,9). S druge strane, povišena razina cAMP-a aktivira proteinsku kinazu A (PKA) ili cAMP-om regulirani guaninski nukleotidni faktor 2 (Epac2) i rezultira različitim fiziološkim djelovanjima uključujući sekreciju inzulina (9,10). GLP-1 receptori su prisutni ne samo na alfa i beta stanicama gušterače nego i na različitim ekstrapankreatičnim tkivima uključujući crijeva, mozak, srce, krvne žile, pluća, jetra i bubreg (11). Budući da aktivacija cAMP-a i PKA ima antioksidativni učinak pretpostavljeno je da i terapija GLP-1 analogima aktivirajući navedene mehanizme ima protektivni i antioksidativni učinak u različitim organima.

KARDIOPROTEKTIVNI UČINCI LIRAGLUTIDA

Studije su pokazale kardioprotektivni učinak nativnog GLP-1 te liraglutida na koronarne krvne žile i miokard uključujući vazodilataciju te antiupalni učinak (12-14). U animalnim modelima intravenska infuzija GLP-1 poboljšava kontraktilnost lijevog ventrikula, poboljšava funkcionalni oporavak te održivost kardiomiocita, smanjuje rizik srčanog udara te aterosklerotskih naslaga (15-16). U humanim modelima terapija GLP-1 također rezultira kardioprotektivnim učincima uključujući redukciju rizika od aritmija, poboljšanje funkcije lijevog ventrikula i endotelijalne funkcije u bolesnika sa i bez šećerne bolesti te sa srčanim premosnicama, srčanim popuštanjem te koronarnom bolešću (17-19). Liraglutid ima antiupalni i vazoprotektivni učinak na ljudske endotelne stanice umbilikalne vene (HUVECs) aktivacijom sinteze dušičnog oksida te inhibirajući nuklearni faktor κ B (NF- κ B), a također smanjuje stres endoplazmatskog retikuluma i apoptozu HUVECs stanica (20,21). Liraglutid ima antioksidativni, antiupalni i antiapoptotički učinak na HUVECs stanice izložene tumor nekrotizirajućem faktoru alfa (TNF- α) te također umanjuje štetni učinak TNF- α na endotelne stanice te hiperglikemijom aktiviranog plazminogen aktivirajućeg inhibitora-1 (PAI-1) (22, 23).

Liraglutid ima i antiaterosklerotski učinak u animalnim modelima. Terapija liraglutidom značajno smanjuje veličinu aterosklerotskih lezija i masnih plakova, smanjuje nakupljanje makrofaga i izražajnost adhezijskih molekula u stijenkama krvnih žila, a povećava razinu dušičnog oksida (24,25). Terapija liraglutidom tijekom 8 mjeseci smanjuje debljinu intime karotidnih arterija (26). Prethodna terapija liraglutidom u animalnim modelima koronarne ishemije nakon okluzije koronarne krvne žile rezultirala je preživljenjem kardiomiocita aktivacijom kinaza i citoprotektivnih gena

te smanjenim područjem infarkta i očuvanjem srčane funkcije, u modelima sa šećernom bolesti i bez nje (13). Terapija liraglutidom također značajno smanjuje serumsku razinu kardiovaskularnih čimbenika rizika PAI-1, B natriuretskog peptida (BNP) te C-reaktivnog proteina (CRP) (27).

Rezultati kliničkih studija koje su ukazale da terapija liraglutidom ima protektivni kardiovaskularni učinak u animalnim modelima potvrđena je u dugoročnoj prospektivnoj LEADER studiji (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*). Ta studija, provedena na 9340 pacijenata sa ŠB2 i visokim kardiovaskularnim rizikom, pokazala je da terapija liraglutidom značajno smanjuje kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost u odnosu na terapiju placebom (28).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA KRVNI TLAK

Uz učinak na regulaciju glikemije i sniženje tjelesne težine primijećeno je da terapija GLP-1 agonistima dovodi i do snižavanja krvnog tlaka. Utjecaj terapije liraglutidom na krvni tlak bio je zabilježen u svih 6 LEAD programa. Iako utjecaj terapije liraglutidom na krvni tlak nije bio primarni ishod u LEAD programima, primijećeno je snižavanje sistoličkog krvnog tlaka na terapiji 1,2 mg i 1,8 mg 1x/dan od 2,1 do 6,7 mm Hg tijekom cijelog vremena praćenja do 52 tjedna (3-7). Također se u većini navedenih studija primijetilo i sniženje dijastoličkog krvnog tlaka koje je međutim bilo malo i statistički neznačajno (3-7). U naših bolesnika terapija liraglutidom dovela je do statistički značajnog sniženja sistoličkog krvnog tlaka za 10 mm Hg te dijastoličkog krvnog tlaka za 6 mm Hg (29).

Nedavno objavljena analiza kliničkih studija koja je uključila više od 2.700 bolesnika liječenih liraglutidom i čiji je cilj bio ispitati utjecaj liraglutida na sistolički krvni tlak u odnosu na konkomitantnu terapiju drugim hipoglikemijskim i antihipertenzivnim lijekovima potvrdila je statistički značajno sniženje sistoličkog krvnog tlaka na terapiji liraglutidom (30). Sniženje sistoličkog krvnog tlaka nastupilo je unutar 2 tjedna nakon uvođenja terapije i slabo je koreliralo s gubitkom tjelesne težine dok nije bilo povezano sa sniženjem hemoglobina A1c. Također, sniženje sistoličkog krvnog tlaka nije bilo povezano s konkomitantnom antihipertenzivnom terapijom što ukazuje da liraglutid ima direktni utjecaj na sniženje krvnog tlaka. Najvažniji mehanizam GLP-1 agonista u sniženju krvnog tlaka je njihov utjecaj na lučenja atrijskog natriuretskog hormona (ANP) te posljedične vazodilatacije, natriureze te diureze (31,32). U tijeku su dva

klinička ispitivanja čiji je cilj dodatno pojasniti utjecaj liraglutida na sniženje krvnog tlaka: „Blood Pressure Outcomes with Liraglutide Therapy“ (BOLT), i „Time Course of the Blood Pressure Lowering Effect of Liraglutide Therapy in Type 2 Diabetes“ (Liratime).

Uz sniženje sistoličkog krvnog tlaka na terapiji liraglutidom zabilježeno je povišenje srčanog pulsa od prosječno 3 udarca u minuti. Iako je pretpostavljeno da je povišenje srčanog pulsa kompenzacijski učinak sniženja krvnog tlaka, pravi mehanizam je i dalje nepoznat, jer promjena krvnog tlaka na terapiji liraglutidom ne korelira s promjenom srčanog pulsa. Iako je potreban oprez kod primjene lijekova koji podižu srčani puls zbog njihova potencijalno štetnog utjecaja na kardiovaskularni sustav te kronične komplikacije, istraživanja su pokazala da tek povišenje srčanog pulsa za preko 10 udaraca u minuti pozitivno korelira s kardiovaskularnom smrtnošću (33,34).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA SERUMSKE LIPIDE

ŠB2 je metabolička posljedica inzulinske rezistencije te uz ostale poremećaje nastaje i dislipidemija koja se očituje sniženim HDL-kolesterolom te povišenim ukupnim LDL-kolesterolom te trigliceridima (35). Budući da kombinacija šećerne bolesti i dislipidemije značajno povećava rizik kardiovaskularnih događaja, Smjernice preporučuju agresivno liječenje dislipidemije u visokorizičnih populacija kao što su oboljeli od ŠB2 (36). Nedavno objavljena meta-analiza koja je uključila preko 14,000 bolesnika sa ŠB2 liječenih različitim GLP-1 agonistima pokazala je da terapija GLP-1 agonistima dovodi do sniženja razine ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida bez promjene u razini HDL-kolesterola (37).

Meta-analiza svih 6 LEAD programa pokazala je da terapija liraglutidom značajno snižuje razinu ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida (38). Značajno sniženje triglicerida od 0,32 do 0,41 mmol/L i slobodnih masnih kiselina od 0,03 do 0,17 mmol/L zabilježeno je na terapiji liraglutidom 1,2 i 1,8 mg (3,39). U odnosu na terapiju drugim GLP-1 agonistom eksenatideom, terapija liraglutidom je rezultirala značajno većim sniženjem razine triglicerida za 0,18 mmol/L (3,37). Nekoliko studija je pokazalo i značajno sniženje LDL-kolesterola uglavnom od 0,23 do 0,28 mmol/L, ali i do 0,44 mmol/L (3,39). Tijekom terapije liraglutidom nije došlo do značajne promjene u razini HDL-kolesterola u većini studija (3,39,40). U naših bolesnika terapija liraglutidom dovela je do statistički značajnog sniženja razine ukupnog kolesterola za 0,6 mmol/L te LDL-kolesterola za 0,4 mmol/L (41).

Nekoliko je pretpostavljenih mehanizama kojima terapija GLP-1 agonistima snižava razinu serumskih lipida. Terapija GLP-1 agonistima smanjuje apetit i unos hrane, smanjuje jetreno stvaranje lipoproteina, smanjuje razinu lipida natašte neovisno o unosu hrane te također i parasimpatičkim mehanizmima (42). Jedan od mehanizama bi mogao biti sniženje razine glikemije te posljedično smanjenje inzulinske rezistencije i razine triglicerida i apo B48 (43). Terapija liraglutidom također aktivira GLP-1 receptore u crijevima te posljedično smanjuje sekreciju hilomikrona bogatih apo B48 što smanjuje apsorpciju triglicerida (44). Liraglutid također prevenira hipoadiponektinom induciranu inzulinsku rezistenciju i ekspresiju gena (moguće Arpc 30) uključenih u sintezu lipida (45,46).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA MASNU BOLEST JETRE

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je jetrena manifestacija metaboličkog sindroma povezana s većom incidencijom razvoja ŠB2 te kardiovaskularne bolesti. Nakupljanje masti (steatoza) je samo prvi korak jer ona čini jetru osjetljivom na oštećenje upalnim citokinima, adipokinima, oksidativnim stresom i disfunkcijom mitohondrija što postupno dovodi do razvoja fibroze, nealkoholnog steatohepatitisa (NASH), ciroze i hepatocelularnog karcinoma (47-49). Liječenje NAFLD-a i NASH-a sastoji se u promjeni životnih navika, mršavljenju i vježbanju, a od terapijskih opcija se upotrebljavaju lijekovi koji povećavaju inzulinsku osjetljivost, hipolipemijski i citoprotektivni lijekovi (50). Međutim do sada nisu registrirani lijekovi u liječenju NAFLD i NASH koji imaju direktni učinak na smanjenje sadržaja masti, upalnih procesa i fibroze.

U LEAD programima je primijećeno da terapija liraglutidom snižava razinu jetrenih transaminaza, biljege oksidativnog stresa te jetrene steatoze (4-7,39,51,52). Dokazano je da na hepatocitu postoji GLP-1 receptor čija aktivacija ima direktni učinak na smanjenje jetrene steatoze povećavajući inzulinsku osjetljivost (53). GLP-1 povećava razinu cAMP-a u hepatocitu te posljedično aktivira komponente inzulinske signalizacije uključujući PKC ζ , ključni faktor u razvoju NAFLD. Ključni signalizacijski faktor u inzulinskom signalizacijskom putu je AKT čija je fosforilacija narušena u masnoj jetri. GLP-1 analozi aktiviraju i potiču fosforilaciju AKT te PKC- ζ što rezultira povišenjem inzulinske osjetljivosti, smanjenjem stvaranja lipida, beta-oksidacije i lipogeneze (53-55).

U animalnim modelima je dokazano da terapija liraglutidom dovodi do smanjenja steatoze i biljege stresa endoplazmatskog retikuluma koji je glavni uzrok smr-

ti hepatocita u masnoj jetri (56). Nedavno objavljena probna studija kod bolesnika sa ŠB2 i biopsijom dokazanim NASH-om pokazala je sniženje jetrenih transaminaza na terapiji liraglutidom u 79 % bolesnika (u 68 % je došlo do normalizacije ALT-a koji je najosjetljiviji biljeg NAFLD-a) te biljega upale kao što su CRP i feritin (57). Terapija liraglutidom je rezultirala i histološkim poboljšanjem NASH-a i stupnja fibroze u čak 80 % bolesnika. Multicentrična dvostruko slijepa LEAN studija ("Liraglutide Efficacy and Action in Non-alcoholic steatohepatitis") koja je uključila 52 bolesnika sa ŠB2 i biopsijom dokazanim NASH-om je potvrdila protektivni učinak terapije liraglutidom na NASH u odnosu na placebo (58).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA DIJABETIČKU NEFROPATIJU

Dijabetička nefropatija je teška kronična komplikacija šećerne bolesti i najčešći uzrok bubrežnog zatajenja, dijalize i transplantacije u razvijenom svijetu (59). Oksidativni stres ima centralnu ulogu u razvoju i progresiji dijabetičke nefropatije (60). U bubregu se pod utjecajem hiperglikemije stvaraju reaktivni radikali kisika, uključujući superoksidni anion, dovodeći do oksidativnog stresa preko NAD(P)H oksidaze, najvažnijeg izvora superoksidnih aniona u šećernoj bolesti (61-63). Stvaranje NAD(P)H se smanjuje povišenjem koncentracije cAMP-a i aktivacijom PKA što je dokazano i u eksperimentalnim modelima na terapiji lijekovima koji podižu razinu cAMP-a (64). Čini se da je aktivacija cAMP-PKA puta važan proces u inhibiciji o NAD(P)H ovisnom stvaranju superoksida.

Aktivacija GLP-1 receptora stimulira adenilat ciklazu i povećava stvaranje cAMP-a, a povišena razina cAMP-a aktivira PKA što inhibira NAD(P)H i oksidativni stres (8-10). Oksidativni stres aktivira fibrogenske citokine kao što su TGF- β 1 i CTGF što dovodi do proliferacije mezangijalnih stanica i ekstracelularnog matriksa (65,66). Oksidativni stres suprimira razinu dušičnog oksida, što rezultira oštećenjem glomerularnog endotela i naboja glomerularne barijere te dovodi do razvoja albuminurije (67,68). U skladu s navedenim, studije na streptozotocin-induciranim mišjim modelima s dijabetesom su pokazale da terapija GLP-1 agonistom liraglutidom smanjuje dijabetesom uzrokovano oštećenje bubrega uključujući proliferaciju mezangija i albuminuriju, smanjenje oksidativnog stresa i upalnih citokina (69-71).

Budući da streptozotocin-inducirani mišji modeli s dijabetesom nisu idealni u procjeni kroničnih dijabetičkih komplikacija, nedavno provedena studija na KK/Ta-Akita miševima koji su posebno osjetljivi na

oštećenje bubrega uzrokovano oksidativnim stresom pokazala je da terapija liraglutidom podiže razinu cAMP-a i aktivira PKA, smanjuje aktivnost NAD(P)H oksidaze rezultirajući smanjenom albuminurijom i smanjenom proliferacijom mezangijskih stanica, povišenom razinom dušičnog oksida i poboljšanjem glomerularne filtracije (72). Poboljšanje bubrežne funkcije bilo je neovisno o promjenama inzulinske sekrecije, razine glukoze i ostalih metaboličkih parametara potvrđujući direktan antioksidativni i protektivni učinak terapije liraglutidom na bubrežnu funkciju. Povoljan utjecaj terapije liraglutidom na bubrežnu funkciju u smislu smanjenja proteinurije i albuminurije dokazan je i u humanim studijama (73-75). LEADER studija je pokazala da terapija liraglutidom smanjuje rizik razvoja nefropatije za 22 % u odnosu na placebo (28).

Budući da se liraglutid u organizmu razgrađuje proteolizom na razini tkiva već su i ranija istraživanja pokazala da je farmakokinetika liraglutida, odnosno vrijeme poluraspada, istovjetna kod osoba s urednom bubrežnom funkcijom i kod osoba sa sniženom bubrežnom funkcijom, što ukazuje da nema opasnosti od nakupljanja lijeka kod osoba sa sniženom bubrežnom funkcijom (76-78). Nedavno završena LIRA-RENAL studija je potvrdila sigurnost primjene liraglutida u punoj terapijskoj dozi kod osoba sa ŠB2 i umjereno sniženom bubrežnom funkcijom (glomerularna filtracija ≥ 30 mL/min), dok u pacijenata s terminalnim stupnjem kronične bubrežne bolesti dolazi do blagog povišenja koncentracija liraglutida u serumu uz povišenje rizika od gastrointestinalnih nuspojava (74,79).

NEUROPROTEKTIVNI UČINCI LIRAGLUTIDA

Incidencija Alzheimerove i Parkinsonove bolesti u oboljelih od ŠB2 je u stalnom porastu ukazujući na povezanost između smrti neurona i inzulinskog deficita (80,81). Prisutnost hipokampalne atrofije je također povećana u osoba sa ŠB2 i korelira s lošom regulacijom glikemije. Međutim, primjena GLP-1 analoga u osoba sa ŠB2 negativno korelira s hipokampalnom atrofiom ukazujući da bi ta terapija mogla biti učinkovita u liječenju dijabetičke encefalopatije (82). Terapija liraglutidom u animalnim modelima štiti od oštećenja pamćenja nakon intrahipokampalne injekcije amiloida (83). Liječenje liraglutidom potiče proliferaciju i diferencijaciju progenitorskih stanica u neurone u mozgu u animalnim modelima sa šećernom bolešću (84). Terapija liraglutidom se također pokazala protektivnom u mišjim modelima s Alzheimerovom bolešću gdje je terapija liraglutidom smanjila depozite amiloida u korteksu mozga za 50 % te također upalni odgovor u mozgu (mjereno aktivacijom mikroglije) također za 50 % (85). Mala studija na ljudima oboljelima od Parkin-

sonove bolesti je također pokazala poboljšanje kognitivnih funkcija nakon terapije GLP-1 agonistom (86).

Prekliničke studije su pokazale da agonisti GLP-1 mogu proći krvno-moždanu barijeru, da potiču neurogenezu i štite od neurološkog oštećenja koji je povezan s razvojem Alzheimerove bolesti. Terapija liraglutidom također smanjuje atrofiju hipokampusa što može imati terapijski učinak u liječenju neurodegenerativnih bolesti. U tijeku su velike prospektivne studije s ciljem potvrde protektivnog učinka terapije liraglutidom na upalne promjene u mozgu te neuronalno oštećenje kod osoba s Alzheimerovom bolešću (87).

ZAKLJUČAK

Prevalencija ŠB2 u svijetu kao i kod nas u stalnom je porastu, a budući da je uz ŠB2 usko povezana pretilost, dislipidemija i hipertenzija čini tu populaciju izrazito ugroženom od kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Stoga je važno pronaći one terapijske opcije u liječenju ŠB2 koji će imati ne samo učinak na razinu glikemije nego će smanjiti i ostale komponente metaboličkog sindroma te rizične čimbenike kardiovaskularne smrtnosti. Kao što se često spominje riječ kardiovaskularni kontinuum u razvoju i progresiji kardiovaskularne bolesti na sličan način bi mogli ŠB2 opisati kao metabolički kontinuum u kojem inzulinska rezistencija i hiperglikemija tijekom vremena razvijaju oštećenja ciljnih organa uključujući kardiovaskularni sustav, jetru, bubrege i mozak odnosno kao poremećaj rada navedenih ciljnih organa poremećaje kao što su povišeni krvni tlak, dislipidemija, albuminurija i proteinurija. Agonisti GLP-1 su značajan napredak u liječenju ŠB2 jer aktivacija njihovih receptora rasprostranjenih širom našeg organizma djeluje na široki spektar rizičnih čimbenika kardiovaskularne bolesti kao što su gubitak tjelesne težine, sniženje sistoličkog krvnog tlaka, serumskih lipida, albuminurije i proteinurije, uz pozitivni učinak na funkciju srčanih miocita, endotela, jetre i bubrega. Prospektivna LEADER studija provedena na 9340 pacijenata sa ŠB2 i visokim kardiovaskularnim rizikom je pokazala da terapija liraglutidom značajno smanjuje kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost u odnosu na terapiju placebom te da smanjuje rizik razvoja nefropatije.

LITERATURA

1. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
2. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 243: E55-74.
3. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G i sur. 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.

4. 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.

5. Marre M, Shaw J, Brandle 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). *Diabet Med* 2009; 26: 268-78.

6. 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.

7. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O i sur. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-55.

8. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.

9. Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004; 53: 5-13.

10. Leech CA, Chepurny OG, Holz GG. Epac2-dependent rap1 activation and the control of islet insulin secretion by glucagon-like peptide-1. *Vitam Horm* 2010; 84: 279-302.

11. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968-78.

12. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J i sur. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagonlikepeptide 1 receptor-dependent and-independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340-50.

13. Noyan-Ashraf MH, Momen MA i sur. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975-83.

14. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1405-8.

15. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T i sur. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955-61.

16. Matsubara M, Kanemoto S, Leshnower BG i sur. Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2011; 165: 38-45.

17. Sokos GG, Bolukoglu H, German J i sur. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ven-

tricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824-9.

18. 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.

19. Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfigli AR, Marra M, Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like Peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like Peptide 1 in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 697-702.

20. Diamant M, Van GL, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia* 2010; 53:2256-63.

21. Schisano B, Harte AL, Lois K i sur. GLP-1 analogue, liraglutide protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose induced endoplasmic reticulum stress. *Regul Pept* 2012; 174: 46-52.

22. Shiraki A, Oyama JI, Komoda H i sur. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375-82.

23. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 2009; 201: 59-66.

24. Watanabe T, Nagashima M, Terasaki M, Nohtomi K, Miyazaki A, Hirano T. Incretinbased treatments prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein e-null mice. *Circulation* 2010; 122: A10278.

25. Gaspari T, Liu H, Welungoda I i sur. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE $^{-/-}$ mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 117-24.

26. Rizzo M, Chandalia M, Patti AM. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-months prospective pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 49.

27. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravković 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.

28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i sur. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.

29. Bulum T, Blaslov K, Prkačin I, Zibar K, Duvnjak L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on blood pressure and heart rate in overweight type 2 diabetic patients. *J Hyperten* 2015; 33 (e-Suppl. 1): e299-e300.

30. Fonseca VA, DeVries JH, Henry RR, Donsmark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: Insights from a patient-level pooled analysis of six randomised clinical trials. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 399-405.

31. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T i sur. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to

control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-75.

32. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A i sur. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3055-61.

33. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. Resting heart rate is associated with nonproliferative retinopathy in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 579-83.

34. Jensen MT, Marott JL, Allin KH, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 371: 102-8.

35. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD i sur. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-22.

36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.

37. Sun F, Wu S, Wang J i sur. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Lipid Profiles Among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2015; 37: 225-40.

38. Plutzky J, Garber A, Toft AD, Poulter NR. A meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: S299.

39. 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.

40. Pratley RE, Nauck M, Bailey T i sur. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447-56.

41. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. Utjecaj terapije liraglutidom na serumske lipide u pretilih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. *Lijec Vjesn* 2015; 137 (Supl. 1): 50-50.

42. Taher J, Baker CL, Cuizon C i sur. GLP-1 receptor agonism ameliorates hepatic VLDL overproduction and de novo lipogenesis in insulin resistance. *Mol Metab* 2014; 3: 823-33.

43. Hermansen K, Baekdal TA, Düring M i sur. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1040-8.

44. Hsieh J, Longuet C, Baker CL i sur. The glucagon-like-peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia* 2010; 53: 552-61.

45. Li L, Miao Z, Liu R i sur. Liraglutide prevents hypo-adiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism. *Mol Med* 2011; 17: 1168-78.

46. Baigent C, Keech A, Kearney PM i sur. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
47. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
48. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis, summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
49. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103: 71-83.
50. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM i sur. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-9.
51. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA i sur. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 234-42.
52. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M i sur. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorld J* 2012; 2012: 496453.
53. Gupta NA, Mells J, Dunham RM i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-92.
54. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Gupta N, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-81.
55. Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies-a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7356-65.
56. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 Analogs Reduce Hepatocyte Steatosis and Improve Survival by Enhancing the Unfolded Protein Response and Promoting Macroautophagy. *PLoS One* 2011; 6: e25269.
57. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H i sur. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2014; doi:10.1111/hepr.12351.
58. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP i sur. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-90.
59. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.
60. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446-54.
61. Satoh M, Fujimoto S, Haruna Y i sur. NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F1144-52.
62. Wardle EN. Cellular oxidative processes in relation to renal disease. *Am J Nephrol* 2005; 25: 13-22.
63. Gorin Y, Block K, Hernandez J i sur. Nox4 NAD(P)H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney. *J Biol Chem* 2005; 280: 39616-26.
64. Saha S, Li Y, Anand-Srivastava MB. Reduced levels of cyclic AMP contribute to the enhanced oxidative stress in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 190-8.
65. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther* 2010; 30: 49-59.
66. Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. Patofiziološki čimbenici razvoja dijabetičke nefropatije-nove spoznaje. *Acta Med Croat* 2014; 68: 135-40.
67. Kanetsuna Y, Takahashi K, Nagata M i sur. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. *Am J Pathol* 2007; 170: 1473-84.
68. Prabhakar S, Starnes J, Shi S i sur. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2945-52.
69. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q i sur. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2967-79.
70. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y i sur. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-34.
71. Kadera R, Shikata K, Kataoka HU i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 965-78.
72. Fujita H, Morii T, Fujishima H i sur. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014; 85: 579-89.
73. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 57-61.
74. Umpierrez G, Atkin S, Bain S i sur. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL). *Diabetologia* 2014; 57(Suppl. 1): S84-84.
75. Bulum T, Blaslov K, Prkačin I, Zibar K, Duvnjak L. Treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide decreases albuminuria in overweight type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl. 3):iii536-iii536.
76. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravković M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 898-905.
77. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract* 2011; 17: 345-55.
78. Osonoi T, Saito M, Tamasawa A i sur. Effect of hemodialysis on plasma glucose profile and plasma level of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage re-

nal disease: a pilot study. *PLoS One* 2014; 9: e113468.

79. Idorn T, Knop FK, Jorgensen M i sur. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease: an investigator-initiated, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:206-13.

80. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL i sur. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 2008; 65: 89–93.-

81. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroschino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31: 2003-5.

82. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diab Obes Metab* 2014; 16: 673-88.

83. Han WN, Ho Ischer C, Yuan L i sur. Liraglutide protects against amyloid- β protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 576-88.

84. Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. *J Neurosci Res* 2011; 89: 481-9.

85. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Ho Ischner C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011; 31: 6587-94.

86. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest* 2013; 123: 2730-6.

87. Egefjord L, Gejl M, Moller A i sur. Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease – protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. *Dan Med J* 2012; 59: A4519.

SUMMARY

EXTRAGLYCEMIC EFFECTS OF LIRAGLUTIDE, HUMAN GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOG

T. BULUM^{1,2} and L. DUVNJAK^{1,2}

¹*Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases and*
²*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone that stimulates insulin secretion in a glucose-dependent manner. The GLP-1 analog liraglutide has 97% homology to native GLP-1, and across the six LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials, liraglutide improved hemoglobin A1c and was associated with sustained body weight with a low risk of hypoglycemia in different type 2 diabetes populations. However, trial data suggest that GLP-1 receptor agonists have effects beyond their glycemic actions because GLP-1 receptors are widely expressed in extra-pancreatic tissues such as heart (including endothelium and cardiac and vascular myocytes), gastrointestinal tract, liver, kidney, and peripheral and central nervous systems. Type 2 diabetes is commonly associated with hypertension, dyslipidemia, obesity and nephropathy, and cardiovascular disease is a major cause of mortality. GLP-1 receptor agonists represent significant advance in the treatment of type 2 diabetes because they uniquely affect a broad array of cardiovascular risk factors through significant weight, systolic blood pressure, serum lipids and albuminuria reduction. Studies support a cardioprotective role of liraglutide on vascular endothelium and myocardium, including vasodilatation and anti-inflammatory effects. Treatment with liraglutide was associated with reductions in total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. Treatment with liraglutide reduces systolic blood pressure via effects on renal sodium excretion and peripheral vasodilatation. Liraglutide significantly reduces hepatic lipogenesis, hepatic and adipose insulin resistance, and adipose inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Activation of GLP-1 receptor has a crucial role in the protection against increased renal oxidative stress under chronic hyperglycemia, and treatment with liraglutide reduces albuminuria, attenuates mesangial expansion, enhances nitric oxide levels and improves glomerular filtration. GLP-1 receptor agonists have also been shown to exert a neuroprotective role in animal models of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Long-term, prospective, randomized LEADER study (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) with large patient populations demonstrated that persons with type 2 diabetes who were at a high risk of cardiovascular events had lower rates of cardiovascular events with liraglutide than with placebo.

Key words: glucagon-like peptide -1 receptor agonist, type 2 diabetes, liraglutide, cardiovascular risk