

UPOTREBA AGONISTA RECEPTORA GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2 I KARDIOVASKULARNOM BOLESTI - PREGLEDNA STUDIJA

USE OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND CARDIOVASCULAR DISEASE - A REVIEW STUDY

Suljo Čelebić¹

Edin Begić²

Tea Bećirević³

¹ Specijalna bolnica „Centar za srce“ Sarajevo, Bosna i Hercegovina

² Opšta bolnica „Prim. dr Abdulah Nakaš“ Sarajevo, Bosna i Hercegovina

³ Poliklinika „Atrijum“, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Korespondencija sa autorom:

Dr Suljo Čelebić

Specijalna bolnica „Centar za srce“, Kranjčevića 12,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

suljocelebic@gmail.com

Sažetak

Ateroskleroza i endotelna disfunkcija odgovorni su za 80% kardiovaskularnih bolesti. Važno je razumjeti patogenezu bolesti kako bi se odredila najbolja profilaksa i terapija. Dijabetes melitus (*Diabetes Mellitus*, DM) doprinosi razvoju ateroskleroze i endotelne disfunkcije, a održavanje nivoa šećera u krvi je ključno. Kardioprotektivni, nefroprotektivni lekovi i lekovi lipidnog profila bi trebali biti poželjniji u lečenju DM. Agonisti GLP-1 (*Glucagon-like Peptide 1*) receptora ili analozi GLP-1 ostvaruju povoljne efekte na kardiovaskularnu i renalnu funkciju i mogu se koristiti za različite indikacije. Cilj ovog preglednog rada je da ispita ulogu GLP-1 analoga u lečenju DM, fokusirajući se na njihove kardiovaskularne prednosti kao što je pokazano u studijama kardiovaskularnog ishoda (*Cardiovascular Outcome Trial*, CVOT). Dodatno, rad ima za cilj da istakne značaj analoga GLP-1 u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja. Takođe, razmatra hipotezu da ovi analozi mogu biti od koristi pacijentima sa

srčanom insuficijencijom, bez obzira da li je sistolna funkcija smanjena ili očuvana. Sproveli smo pretragu baza podataka i online biblioteka, uključujući PubMed, Scopus i Cochrane, koristeći ključne reči kao što su GLP-1 agonist, dijabetes melitus i kardiovaskularne bolesti. Naša pretraga se fokusirala na članke objavljene između 2011. i 2023. Antidijabetički lekovi su pokazali potencijalni uticaj na kardiovaskularni rizik i korist. Liraglutid i semaglutid su nadmašili placebo, ali mehanizmi koji stoje iza njihovih prednosti ostaju nejasni. Davanje prioriteta kardiovaskularnoj sigurnosti i prevenciji komplikacija je od suštinskog značaja za pacijente sa dijabetes melitusom tip 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM), prilikom odabira terapije.

Ključne reči: GLP-1 analozi, dijabetes melitus, kardiovaskularne bolesti

Uvod

Ateroskleroza je hronični upalni proces koji zahvata intimu arterija. Karakteriše ga istanjivanje intime krvnih sudova i nakupljanje masti i makrofaga. Ovaj proces uključuje dve glavne faze: u početku se akumuliraju masnoće i makrofagi, posle čega sledi skleroza. Nakon toga dolazi do fibroznog zadebljanja usled proliferacije mišićnih ćelija, vezivnog tkiva i leukocita¹. Aterosklerozu prvenstveno uzrokuje nekoliko faktora uključujući povećanje nivoa lipoproteina niske gustine (*Low Density Lipoprotein*, LDL) i lipoproteina vrlo niske gustine (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL), koji su često rezultat nezdravih navika u ishrani, konzumiranja visoko zasićenih masti i fizičke neaktivnosti. Pored toga, porodična anamneza, posebno porodična hiperholesterolemija (nasledeno stanje u kome telo ne može formirati LDL receptore, što dovodi do nesposobnosti jetre da apsorbira LDL i rezultira viškom cirkulišućeg holesterola) takođe igra značajnu ulogu. Ostali faktori koji doprinose tome su hiperlipidemija,

pušenje cigareta, fizička neaktivnost, hipertenzija (koja povećava rizik za najmanje dva puta) i dijabetes melitus². Istorijski gledano, insulin je bio povezan sa povišenim vrednostima šećera u krvi i metabolizmom ugljenih hidrata. Danas se smatra da DM značajno utiče na metabolizam masti i može dovesti do brojnih kardiovaskularnih poremećaja.

Insulin je hormon koji igra ključnu ulogu u skladištenju energije, posebno kada postoji velika količina energije. Kod dijabetesa tip 2, beta ćelije nastavljaju da proizvode insulin, ali je insulin nedelotvoran u snižavanju nivoa šećera u krvi. Kao rezultat toga, pankreas proizvodi još više insulina, stanje poznato kao insulinska rezistencija, koje je često povezano sa viškom telesne masti i gojaznošću. Nasuprot tome, DM tip 1 karakteriše autoimuno uništavanje beta ćelija pankreasa, što dovodi do apsolutnog nedostatka insulina, što pacijente čini doživotno zavisnim od insulina³. Primena insulina se obično vrši supkutanom injekcijom, iako se može dati intramuskularno u hitnim slučajevima. Za pacijente sa završnom bubrežnom insuficijencijom, intraperitonealni put je održiva opcija.

Agonisti receptora sličnih glukagonu peptida-1 su medikamenti koji se koriste za lečenje osoba sa dijabetes melitusom tip 2. GLP-1 je prvi put, 1987. primenjen kod ljudi⁴. GLP-1 inhibira glukagon i stimuliše lučenje insulina, a istovremeno odlaže pražnjenje želuca i smanjuje unos hrane. Ovi efekti su značajno doprineli razvoju GLP-1 analoga. Prvi klinički odobreni agonist GLP-1 (*Receptor Agonists, RA*) receptora bio je eksenatid, peptid koji je u otrovu Gila čudovišta otkrio John Eng 1992. godine. Prva klinička upotreba eksenatida dogodila se 2005. godine, primenjena putem injekcije dva puta dnevno. Naknadna istraživanja kod pacijenata sa T2DM dovela su do odobrenja eksenatida, dva puta dnevno kao inicijalnog GLP-1 RA, 2005. Tokom godina, eksenatid je testiran u različitim rasporedima doziranja, uključujući jednom dnevno i jednom nedeljno, radi utvrđivanja efikasnosti u lečenju T2DM. Danas je dostupno nekoliko lekova ove klase, uključujući liksisenatid, liraglutid, albiglutid, dulaglutid i semaglutid⁵.

GLP-1 direktno utiče na endokrini pankreas, srce, želudac i mozak i indirektno na jetru i mišiće. GLP-1 stimuliše lučenje insulina i smanjuje lučenje glukagona. Takođe, poboljšava osetljivost na insulin i poboljšava odlaganje glukoze. GLP-1 odgađa pražnjenje želuca, izaziva sitost i smanjuje telesnu težinu u farmakološkim dozama. U studijama na životinjama i *in vitro*, pokazalo se da povećava masu beta ćelija. Takođe se smatra da ima korisne efekte na kardiovaskularni i centralni nervni sistem (*Central Nervous System, CNS*)⁶.

Cilj ove pregledne studije bio je procena potencijalne koristi od primene agonista GLP-1 receptora u lečenju pacijenata sa DM tip 2 i kardiovaskularnim bolestima, sa posebnim naglaskom na prevenciju i lečenje ateroskleroze i endotelne disfunkcije. Dodatno, studija ima za cilj da naglasi važnost razumevanja patogeneze kardiovaskularnih bolesti kako bi se odredio optimalni modalitet profilakse i terapije.

Procenom upotrebe agonista GLP-1 receptora kao potencijalne opcije lečenja kardiovaskularnih bolesti kod ovih pacijenata, studija nastoji da pruži uvid koji može poboljšati kvalitet nege i ishode za ovu populaciju pacijenata.

Ovaj pregledni rad će raspravljati o ulozi agonista GLP-1 receptora u lečenju dijabetesa melitusa kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (*Cardiovascular Disease, CVD*). Sprovedena je sveobuhvatna pretraga baza podataka PubMed, MEDLINE, Cochrane Central Library i EMBASE. Sledeće ključne reči korišćene su za identifikaciju prihvatljivih studija: „GLP-1 RA“, „DM“ i „kardiovaskularni poremećaji“. Pretraga je bila ograničena na publikacije na engleskom jeziku od 2011. do 2023. godine.

Kontrola glikemije

Iako je rigorozna kontrola glikemije povezana sa manjim rizikom od mikrovaskularnih problema, prednosti stroge kontrole glukoze na makrovaskularne ishode su manje jasne. Nakon objavljivanja studija *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)*, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* i *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*, čini se verovatnim da intenzivna insulinska terapija kod osoba sa utvrđenom kardiovaskularnom bolešću nije smanjila kardiovaskularne događaje⁷. Međutim, svi učesnici u ovim studijama bili su pod visokim kardiovaskularnim rizikom. Nasuprot tome, prospektivna studija o dijabetesu Ujedinjenog Kraljevstva (*United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS*) otkrila je da osobe čije je lečenje počelo intenzivno nakon postavljanja dijagnoze imaju smanjen rizik od kardiovaskularnih događaja čak i nakon deset godina, uprkos tome što su njihovi nivoi HbA1c ekvivalentni. Nakon ispitivanja STENO-2 (Multifaktorska intervencija i kardiovaskularne bolesti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2), koncept „glikemijskog nasleđa“ proširen je na „metaboličko nasleđe“. Kao rezultat toga, postaje evidentno da agresivno lečenje glikemije i drugih metaboličkih abnormalnosti u ranim stadijumima bolesti dovodi do dugoročnog smanjenja makrovaskularnih komplikacija⁸.

Osim kontrole glikemije, fluktuacija glikemije povezana je sa većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, potencijalno zbog povećanog oksidativnog stresa. Do danas, nijedna studija sa agonistima GLP-1 receptora nije uključila ovaj parametar. Međutim, autori DUAL I studije procenili su fluktuacije u nivoima glikemije u plazmi kombinacijom insulina degludeka i liraglutida (*Insulin Degludec/liraglutide, IDegLira*) u odnosu na svaku komponentu posebno tokom produženog perioda od 52 nedelje. Studija pod nazivom „Dvojno delovanje liraglutida i insulina degludeka u T2DM“ (DUAL I) otkrila je da IDegLira značajno smanjuje varijabilnost intersticijske glukoze u poređenju sa samim insulinom degludekom. Dodatno, varijabilnost u grupi koja je primala liraglutid bila je slična onoj u grupi koja je primala samo insulin degludek⁹.

U zaključku, dugodelujući agonisti GLP-1 su efikasniji u snižavanju nivoa HbA1c u poređenju sa kratkodelujućim agonistima u upravljanju glikemijom. U direktnim poređenjima, liraglutid u dozi od 1,8 mg nije statistički značajno nadmašio nijedan drugi dugodelujući GLP-1 RA u kontroli glikemije.

Arterijska hipertenzija

Kombinacija loše kontrole krvnog pritiska sa lošom kontrolom glikemije značajno povećava rizik od infarkta miokarda, srčane insuficijencije ili moždanog udara. Prospektivna studija o dijabetesu Ujedinjenog Kraljevstva otkrila je da smanjenje sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg (*Systolic Blood Pressure*, SBP) smanjuje smrtnost za 15% kod pacijenata sa T2DM¹⁰. Studija ADVANCE je pokazala da snižavanje krvnog pritiska za 5,6 mmHg smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti za 18%. Rezultati studije *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) pokazali su da smanjenje krvnog pritiska za 2,5 mmHg, sa ili bez smanjenja dijastolnog krvnog pritiska od 1 mmHg, smanjuje rizik od infarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti za 25%¹¹.

Dokazi upućuju na to da analozi GLP-1 smanjuju krvni pritisak, iako je tačan mehanizam nejasan. Prednosti se pojavljuju u roku od dve nedelje od početka terapije, što ukazuje na mehanizme izvan gubitka težine, kao što je direktna aktivacija GLP-1 RA u arterijama i bubrežnom sistemu, poboljšana funkcija endotela i inhibicija RAAS (*Renin-Angiotensin-Aldosterone System*). Metaanalize se slažu da eksenatid i liraglutid smanjuju krvni pritisak za 1 do 5 mmHg u poređenju s placebom i drugim aktivnim komparatorima. U terapiji dijabetesa istraživanje promena u A1c, težini i drugim faktorima kroz intervenciju sa eksenatidom jednom nedeljno (*DURATION*), nedeljni eksenatid je smanjio krvni pritisak za 3 do 5 mmHg. Klinička ispitivanja sa eksenatidom dva puta dnevno pokazala su značajno smanjenje SBP u poređenju sa placebom ili insulinom, sa većim smanjenjem kod osoba sa SBP > 150 mmHg. Ispitivanje efikasnosti agonista liraglutida i receptora GLP-1 kod dijabetesa (LED) pokazalo je da liraglutid smanjuje SBP za 2,7 do 6,6 mmHg. Važno je napomenuti da GLP-1 RA ne snižavaju krvni pritisak kod zdravih osoba¹².

Nadalje, GLP-1 RA terapija je povezana sa blagim porastom srčane frekvencije, sa srednjim povećanjem od 1,86 otkucaja u minuti (bpm) u poređenju sa placebom i 1,90 bpm u poređenju sa aktivnim komparatorom⁹. Uz liraglutid i eksenatid s produženim oslobađanjem, ova povećanja su uočljivija. Mehanizam za ovo može biti povezan sa vagalnom depresijom, insulinom posredovanom aktivacijom simpatičkog sistema i značajnim povećanjem insulina nakon infuzije GLP-1. Iako se pokazalo da lekovi koji snižavaju broj otkucaja srca smanjuju kardiovaskularni rizik, agonisti GLP-1 tek treba da budu povezani sa štetnim nuspojavama.

Dislipidemija

Dislipidemija je čest komorbiditet kod osoba sa T2DM zbog njihove insulinske rezistencije i metaboličke bolesti. Smanjenje HDL holesterola (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*, HDL-C) i porast LDL holesterola (*Low-Density Lipoprotein Cholesterol*, LDL-C), ukupnog holesterola i triglicerida su karakteristični lipidni profili pacijenata sa T2DM, poznati kao aterogena dislipidemija. Dislipidemija i loša kontrola glikemije su kritični faktori u razvoju ateroskleroze. Dijabetes, visok LDL-C i visok apolipoprotein B daju 20-struku šansu za razvoj kardiovaskularnih događaja, prema studiji *Quebec Cardiovascular Study*¹³.

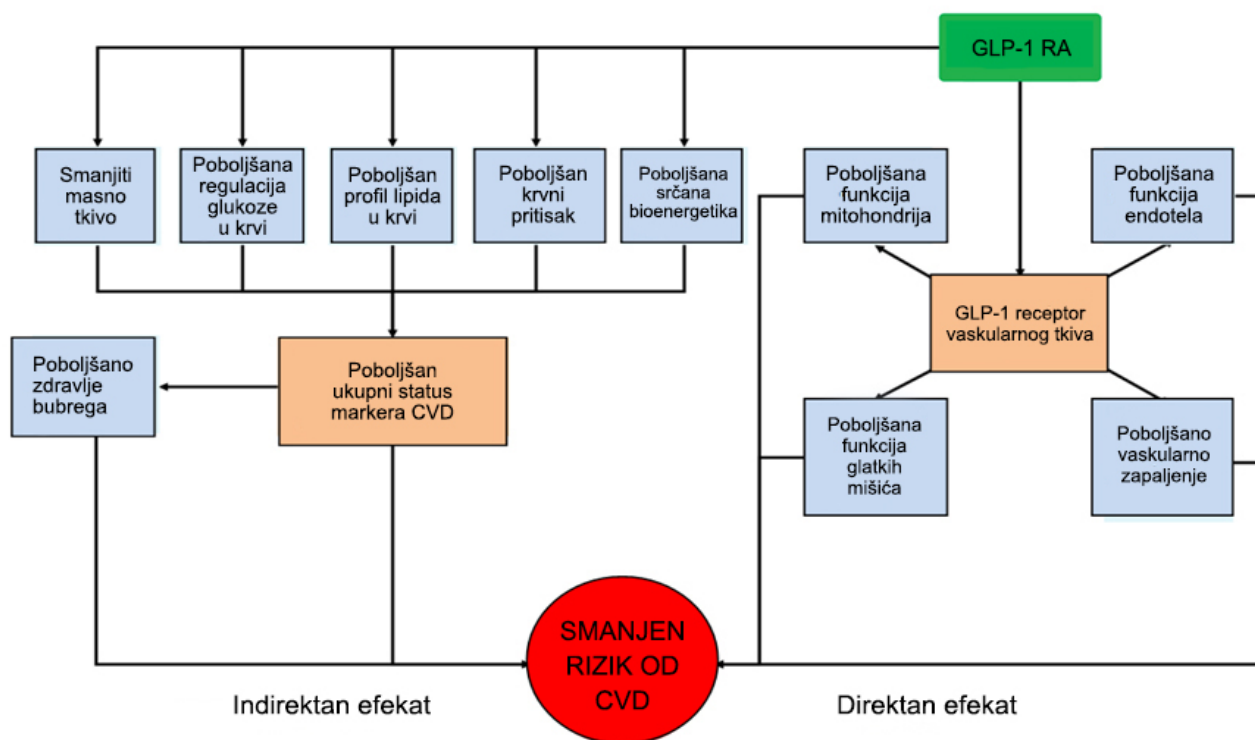
Neka klinička ispitivanja sa GLP-1 RA su prijavila bolje profile lipida zbog procesa koji su još uvek nepoznati. Nijedno kliničko ispitivanje nije upoređivalo različite doze svakog GLP-1 RA i njihov učinak na profile lipida. Štaviše, većina testova nije bila osmišljena, kako bi se ispitao uticaj GLP-1 RA na profile lipida. Većinom su direktna ispitivanja u kojima se GLP-1 agonist upoređuje sa placebom ili drugim tretmanima, kao što je aktivni komparator, koji je tipično eksenatid ili liraglutid.

Metaanaliza o efektu i delovanju liraglutida kod dijabetesa (LEAD), deo programa kliničkog razvoja liraglutida, otkrila je da je lečenje liraglutidom značajno snizilo LDL-C (za 7,73 mg/dL), ukupni holesterol (za 5,03 mg/dL) i trigliceride u svim studijama u poređenju sa konvencionalnim tretmanom. U poređenju sa eksenatidom dvaput dnevno, nalazi iz studije LEAD-6 ukazuju na smanjenje triglicerida od 15,7 mg/dL. Pored toga, nivoi HDL-C su se generalno smanjili, osim među onima koji su istovremeno primali terapiju tiazolidindionom (*Thiazolidinedione*, TZD)¹⁴.

U trogodišnjem ispitivanju, otkriveno je da eksenatid smanjuje nivoe LDL-C za 6%, ukupni holesterol za 5% i trigliceride za 12% u poređenju sa placebom. Dodatno, EUREXA ispitivanje je pokazalo da eksenatid, dva puta dnevno značajno smanjuje trigliceride i poboljšava nivoe HDL-C u poređenju sa glimepiridom¹⁵.

Blago poboljšanje lipidnog profila pacijenta može imati značajan terapijski učinak, ali je mehanizam još uvek nejasan. Poboljšana kontrola glikemije, koja bi smanjila insulinsku rezistenciju i sintezu triglicerida u jetri, mogla bi biti jedno od objašnjenja. Još jedna pretpostavljena funkcija GLP-1 RA u crevnoj sluznici je smanjena proizvodnja apolipoproteina B48, koji se nalazi u hilomikronima, što dovodi do smanjenja triglicerida u plazmi. Pozitivne prednosti liraglutida mogu se povezati sa promenama u ekspresiji gena uključenih u metabolizam lipida i glukoze. Nadalje, nezavisno od promena u težini, sitosti ili pražnjenja želuca, otkriveno je da eksenatid suzbija stvaranje crevnih lipoproteina delujući direktno na njihovu sintezu u istraživanjima. Kritične su nove studije sa svim GLP-1 agonistima i njihovim efektom na lipidni profil kao primarnim ciljem, kao i istraživanja mehanizma kojim se ovo poboljšanje dešava¹⁶.

Slika 1. Mehanizmi redukcije kardiovaskularnog rizika posredstvom GLP-1 RA



Koronarna ishemija

Pokazalo se da GLP-1 RA imaju kardioprotektivni učinak u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima. Ipak, nije precizirano da li je učinak uzrokovan direktnim uticajem preko GLP-1 RA, indirektnim delovanjem drugim putevima ili mogućim efektima GLP-1¹⁷.

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (*Acute Myocardial Infarction*, AMI) i disfunkcijom leve komore, nakon reperfuzije, utvrđen je pozitivan učinak infuzije GLP-1 (u trajanju od 72 sata), sa boljom ejekcionom frakcijom i pokretima zidova komore. Akutni GLP-1 unos 30 minuta pre i nakon stresa i dobutamina smanjuju razvoj postishemične disfunkcije miokarda, što se može utvrditi ultrazvukom srca¹⁸.

U studiji Lønborga i saradnika, pacijenti kojima je zakazana koronarna intervencija za lečenje infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta (*St-Elevation Myocardial Infarction*, STEMI) procenjeni su pozitivni efekti 6-satne infuzije eksenatida u poređenju sa placebo primenjenim 15 minuta pre reperfuzije. Utvrđeno je da eksenatid značajno smanjuje veličinu infarkta u odnosu na ishemijsko područje i poboljšava indeks spasavanja miokarda koji je određen magnetnom rezonancom srca 90 dana nakon infuzije. Međutim, eksenatid nije doveo do smanjenja mortaliteta ili poboljšanja kontraktilnosti leve komore među učesnicima ispitivanja. *Post hoc* analize su pokazale trend prema manjoj konačnoj veličini infarkta (13,9 naspram 17,14 g; $p = 0,11$) kod pacijenata lečenih eksenatidom u poređenju sa onima koji su primali placebo. I pacijenti sa dijabetesom i oni bez dijabetesa imali su koristi od kardioprotektivnih efekata eksenatida. Druga studija koja je uključivala 58 pacijenata sa STEMI lečenom

trombolizom, dalje je podržala kardioprotektivne prednosti eksenatida, pokazujući poboljšanja u funkciji leve komore nakon šest meseci i smanjenu veličinu infarkta nakon jednog meseca u poređenju sa placebo¹⁹.

U studiji u koju je bilo uključeno 96 pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj angioplastici, liraglutid je pokazao kardioprotektivne efekte. Tretman liraglutidom (0,6 mg dva dana, 1,2 mg dva dana i 1,8 mg tri dana) upoređen je s placebo i utvrđeno je da rezultira boljim indeksom spasavanja miokarda ($0,66 \pm 0,14$ naspram $0,55 \pm 0,15$; $p = 0,001$), manja veličina infarkta (15 ± 12 g naspram 21 ± 15 g; $p = 0,05$) i niži nivoi visokoosetljivog C-reaktivnog proteina u grupi koja je primala liraglutid²⁰.

Dakle, kombinacija prirodnih GLP-1 i GLP-1 RA ima korisne efekte kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, koja se ranije pripisivala direktnim efektima na miokard. Nova otkrića koja dovode u sumnju ekspresiju GLP-1 RA u ventrikularnim kardiomiocitima podržavaju teoriju da je ovaj pozitivan efekat na miokard posredovan putem koji nije povezan sa GLP-1 RA⁹. Na slici 1 predstavljeno je kako GLP-1 RA direktno i indirektno pomažu u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti²¹.

Zaključak

Lekari mogu propisati GLP-1 agoniste, kao što su liraglutid, eksenatid i dulaglutid, pacijentima sa T2DM koji imaju poteškoća da kontrolišu nivo šećera u krvi drugim lekovima kao što su metformin, sulfonilureje ili inhibitori DPP-4. GLP-1 agonisti deluju tako što stimulišu oslobađanje insulina, smanjuju lučenje glukagona i usporavaju pražnjenje želuca, što dovodi do poboljšane kontrole glikemije.

Osim toga, GLP-1 agonisti se takođe mogu koristiti kod pacijenata koji imaju prekomernu težinu ili gojaznost i imaju T2DM, jer mogu dovesti do umerenog gubitka težine. Agonisti GLP-1 mogu smanjiti rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, pa mogu biti korisni za pacijente sa istorijom kardiovaskularnih bolesti.

Izbor leka za pacijente sa T2DM zavisi od različitih faktora, uključujući težinu njihove bolesti, njihovu anamnezu i njihov celokupni zdravstveni status, pa GLP-1 agonisti možda nisu prikladni za sve pacijente. Odluku o propisivanju agonista GLP-1 ili bilo kog drugog leka treba doneti zdravstveni radnik nakon detaljne procene individualnih potreba i zdravstvenog statusa pacijenta.

Nedavna klinička ispitivanja koja ispituju kardiovaskularne događaje povezane sa upotrebom antidijabetika poboljšala su naše znanje o mogućem uticaju lekova za T2DM na kardiovaskularni rizik. Kliničke studije koje koriste GLP-1 RA i CVOT imaju značajna odstupanja u dizajnu i regrutaciji, što otežava poređenje. U konvencionalnoj terapiji, liraglutid i semaglutid su nadmašili placebo u kardiovaskularnoj dobrobiti. Liksisenatid i eksenatid sa produženim oslobađanjem bili su neutralni, tj. sigurni sa kardiovaskularnog stanovišta, ali još uvek nisu pokazali nikakvu prednost.

Iako mnogi mehanizmi na koje ovi lekovi ispoljavaju kardiovaskularne koristi nisu dovoljno jasni, bilo bi korisno uključiti ove medikamente u algoritme lečenja. Budući da kardiovaskularne bolesti i dalje ostaju vodeći uzrok smrti kod osoba sa T2DM, sprečavanje kardiovaskularnih komplikacija i osiguranje kardiovaskularne sigurnosti lečenja kod osoba koje su već imale srčani ili moždani udar trebali bi biti prioritet pri odabiru leka za naše pacijente.

Abstract

Atherosclerosis and endothelial dysfunction are responsible for 80% of cardiovascular diseases. It's important to understand the disease's pathogenesis to determine the best prophylaxis and therapy. Diabetes mellitus contributes to the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction, and keeping blood sugar levels in check is crucial. Cardioprotective, nephroprotective, and lipid profile drugs should be preferred to DM treatment. GLP-1 receptor agonists or GLP-1 analogues have cardiorenal benefits and can be used for various indications. The objective of this review is to examine the role of GLP-1 analogues in the treatment of diabetes mellitus (DM), focusing on their cardiovascular benefits as demonstrated by Cardiovascular Outcome Trials (CVOT). Additionally, the review aims to highlight the significance of GLP-1 analogues in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. It also proposes the hypothesis that these analogues may benefit patients with heart failure, regardless of whether the systolic function is reduced or preserved. We searched of databases and online libraries, including PubMed, Scopus, and Cochrane, using keywords such as GLP-1 agonist, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Our search focused on articles published between 2011 and 2023. Antidiabetic drugs have shown a potential impact on cardiovascular risk and benefit. Liraglutide and semaglutide have

outperformed placebo, but the mechanisms behind their benefits remain unclear. Prioritizing cardiovascular safety and preventing complications is essential for patients with T2DM when selecting a treatment.

Keywords: GLP-1 analogues, diabetes mellitus, cardiovascular diseases

Literatura

1. Søndergaard E, Nielsen S. VLDL triglyceride accumulation in skeletal muscle and adipose tissue in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2018 Feb; 29(1):42–7.
2. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Oct 1; 15:139.
3. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023 Dec; 168:115734.
4. Pipke R, Amrhein N, Jacob GS, Schaefer J, Kishore GM. Metabolism of glyphosate in an *Arthrobacter* sp. GLP-1. *Eur J Biochem*. 1987 Jun 1; 165(2):267–73.
5. Yu W, Zha W, Ren J. Exendin-4 and Liraglutide Attenuate Glucose Toxicity-Induced Cardiac Injury through mTOR/ULK1-Dependent Autophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr 19; 2018:5396806.
6. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Jul; 8(4):436–47.
7. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014 Feb; 63(2):259–64.
8. Jain AB, Kanters S, Khurana R, Kisson J, Severin N, Stafford SG. Real-World Effectiveness Analysis of Switching From Liraglutide or Dulaglutide to Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Retrospective REALISE-DM Study. *Diabetes Ther*. 2021 Feb; 12(2):527–36.
9. Del Olmo-García MI, Merino-Torres JF. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:4020492.
10. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12; 321(7258):412–9.
11. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: Implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 18; 68(16):1713–22.
12. Uzoigwe C, Liang Y, Whitmire S, Paprocki Y. Semaglutide Once-Weekly Persistence and Adherence Versus Other GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes in a US Real-World Setting. *Diabetes Ther*. 2021 May; 12(5):1475–89.
13. Jung HW, Ra M, Bae HJ, Hong SP. The LDL-C/Apo B predicts coronary atherosclerotic heart disease in non-diabetic patients without high LDL-C. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 6; 102(1):e32596.
14. Tardif JC, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, Ballantyne CM, Shapiro MD, Moriarty PM, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2022 Jan 13; 43(14):1401–12.
15. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simó R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 16; 379(9833):2270–8.
16. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5):1092–100.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3; 373(23):2247–57.
18. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004 Mar 2; 109(8):962–5.
19. Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Jun; 33(12):1491–9.
20. Chen WR, Chen YD, Tian F, Yang N, Cheng LQ, Hu SY, et al. Effects of Liraglutide on Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec; 9(12):e005146.
21. Berndt J, Ooi SL, Pak SC. What Is the Mechanism Driving the Reduction of Cardiovascular Events from Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists?—A Mini Review. *Molecules*. 2021 Aug 10; 26(16):4822.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 02. 08. 2024.

Prihvaćeno: 20. 09. 2024.

Onlajn: 31. 12. 2024.