

# Učinkovitost i sigurnost oralnog semaglutida u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nezadovoljavajuće reguliranim ostalim antihyperglikemijskom opcijama

---

Žuljević, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:123449>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Klara Žuljević**

**UČINKOVITOST I SIGURNOST  
ORALNOG SEMAGLUTIDA U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU  
TIPA 2 NEZADOVOLJAVAJUĆE  
REGULIRANIM OSTALIM  
ANTIHIPERGLIKEMIJSKIM  
OPCIJAMA**

**Diplomski rad**

**OSIJEK, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Klara Žuljević**

**UČINKOVITOST I SIGURNOST  
ORALNOG SEMAGLUTIDA U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU  
TIPA 2 NEZADOVOLJAVAJUĆE  
REGULIRANIM OSTALIM  
ANTIHIPERGLIKEMIJSKIM  
OPCIJAMA**

**Diplomski rad**

**OSIJEK, 2024.**

Rad je ostvaren na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ines Bilić Ćurčić, dr. med.

Rad ima 30 listova i 8 tablica.

*Zahvala:*

*Velike zahvale upućujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ines Bilić Ćurčić, dr. med, na pristupačnosti, uloženom vremenu i trudu koji je bio ključan pri pisanju ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se prof. Kristini Kralik za pomoć pri statističkoj obradi podataka.*

*Također, zahvaljujem se svojim prijateljima na podršci i motivaciji. Hvala vam na svim lijepim uspomenama.*

*Hvala mom dečku, na ljubavi, strpljenju i ohrabrenju koje mi je pružio.*

*I na kraju zahvaljujem se svojoj obitelji, posebice mami, sestri i baki na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci.*

*Hvala što ste vjerovali u mene.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija šećerne bolesti</b> .....	1
<b>1.2. Tipovi šećerne bolesti</b> .....	1
<b>1.3. Liječenje šećerne bolesti tipa 2</b> .....	2
<b>1.3.1. Nefarmakološko liječenje</b> .....	2
<b>1.3.2. Farmakološko liječenje</b> .....	2
<b>1.4. Agonisti receptora za glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1 RA)</b> .....	3
<b>1.4.1. Semaglutid</b> .....	4
<b>1.5. Prednosti i mane oralne primjene lijeka</b> .....	4
<b>1.6. Nuspojave semaglutida</b> .....	5
<b>1.7. Ciljevi liječenja šećerne bolesti tip 2</b> .....	5
<b>1.8. Komplikacije povezane s lošom regulacijom šećerne bolesti</b> .....	6
<b>2. CILJEVI</b> .....	8
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	9
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	9
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	9
<b>3.3. Metode</b> .....	9
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	10
<b>4. REZULTATI</b> .....	11
<b>5. RASPRAVA</b> .....	16
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	22
<b>7. SAŽETAK</b> .....	23
<b>8. SUMMARY</b> .....	24
<b>9. LITERATURA</b> .....	25
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	30

## KRATICE

ADA Američko društvo za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*)

ALT alanin aminotransferaza (engl. *alanine aminotransferase*)

AST aspartat aminotransferaza (engl. *aspartate aminotransferase*)

eGFR procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

EMA europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

FDA Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FPG glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose*)

GIT gastrointestinalno

GLP - 1 glukagonu sličan polipeptid 1 (engl. *glucagone-like polypeptide 1*)

GLP - 1 RA receptor agonista glukagonu sličnog polipeptida 1

HbA1c hemoglobin A1c

HDL lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

ITM indeks tjelesne mase

KBC klinički bolnički centar

LDL lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

NPDR neprolifirativna dijabetička retinopatija

OGTT oralni glukoza tolerans test

PIONNER Inovacija peptida za rano liječenje šećerne bolesti (engl. *Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*)

PPG glukoza postprandijalno (engl. *post prandial glucose*)

SGLT-2 kontransporter natrija i glukoze 2 (engl. *sodium glucose transporter 2*)

TM tjelesna masa

TV tjelesna visina

WHO Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija šećerne bolesti

Prema najnovijim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Američkog društva za dijabetes (ADA) šećernu bolest definiramo kroz simptome (polidipsija, polifagija, poliurija...) koji su udruženi s barem jednim od sljedećih stanja: koncentracija glukoze veća ili jednaka od 11,1 mmol/L, glukoza natašte (FPG) veća ili jednaka od 7,0 mmol/L (natašte se definira kao ne konzumiranje kalorija barem 8 h), oralni glukoza tolerans test (OGTT) veći ili jednak od 11,1 mmol/L, hemoglobin A1c (HbA1c) veći ili jednak od 6,5 % (1). Za šećernu bolest karakterističan je porast glukoze u krvi povezan s izostankom ili nedovoljnom sekrecijom inzulina iz gušterače te s popratnim poremećajem djelovanja inzulina ili bez njega (2). Šećerna bolest posljedica je kompleksnih interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika te ako se ostavi ne liječena ili loše regulirana može dovesti do oštećenja brojnih organa (3).

### 1.2. Tipovi šećerne bolesti

Razlikuju se 4 oblika šećerne bolesti: šećerna bolest tip 1 i tip 2, gestacijska šećerna bolest i ostali specifični oblici šećerne bolesti. Tip 1 šećerne bolesti može se podijeliti na autoimuni i idiopatski tip. Autoimuni tip šećerne bolesti tip 1 uzrokovan je autoimunom destrukcijom  $\beta$  stanica gušterače, apsolutnim manjkom inzulina i javlja se u mlađoj dobi. Idiopatski tip šećerne bolesti tip 1 puno je rjeđi oblik čiji se uzrok ne zna s obzirom na to da se u tom tipu ne pronalazi oštećenje  $\beta$  stanica. Najčešći tip šećerne bolesti je šećerna bolest tipa 2 koja se obično javlja u starijoj životnoj dobi. Primarni patofiziološki poremećaj jest rezistencija tkiva na inzulini, što može, ako se ne liječi, dovesti do visokih vrijednosti glukoze u krvi (4). Gestacijska šećerna bolest označava pojavu intolerancije glukoze koja se razvije tijekom trudnoće. Šećerna bolest tip 1 se najčešće prvo dijagnosticira zbog razvoja akutne komplikacije; dijabetičke ketoacidoze. Ostali klasični simptomi šećerne bolesti tipa 1 su polidipsija, polifagija, poliurija, zamagljen vid, parestezija, umor, malaksalost i gubitak tjelesne težine. Uobičajeni simptomi kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 su manje izraženi nego kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tipa 1. Kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 učestala je prva asimptomatska faza bolesti nakon koje se jave nespecifični simptomi kao što su kronični umor, malaksalost, učestale infekcije i sporije cijeljenje rana (3).



### 1.3. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

#### 1.3.1. Nefarmakološko liječenje

Osnova terapijskog pristupa liječenju šećerne bolesti je medicinska nutritivna terapija, održavanje ili smanjenje težine, fizička aktivnost, prestanak pušenja, edukacija i samokontrola šećerne bolesti tipa 2, te psihosocijalna skrb. Navedene terapije ključne su za postizanje ciljeva liječenja i poboljšanje kvalitete života među pacijentima kojima je dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2 (5). Nakon dijagnoze, svakog pacijenta upućuje se nutricionistu koji ga educira o nutritivnoj pismenosti, poznavanju makronutrijenata i njihovog utjecaja na glikemiju. Ne postoji samo jedan, najbolji način prehrane, već se preporučuje provoditi niskomasnu, niskouglikohidratnu prehranu, poželjno prema principima mediteranske ili vegetarijanske prehrane. Pacijenti bi trebali smanjiti unos soli, zamijeniti šećer s umjetnim zaslađivačima, prestati pušiti i smanjiti unos alkohola (6). Prema najnovijim istraživanjima, kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 koji se pridržavaju dijabetičke dijeta može se očekivati pad HbA1c od 0,3 % do 2 %. Fizička aktivnost poboljšava kontrolu glukoze u krvi i pridonosi gubitku težine. Preporučuje se aerobna aktivnost umjerenog do visokog intenziteta najmanje 150 minuta tjedno. Kraće trajanje vježbanja od 75 minuta tjedno visokog intenziteta prikladno je za mlađe i fizički spremnije osobe (5). Prema ADA-i, bez obzira na vrstu dijabetesa, osobe koje su sudjelovale u aerobnim aktivnostima umjerenog do visokog intenziteta imale su manji rizik od kardiovaskularne i ukupne smrtnosti u usporedbi s onima koji nisu u tome sudjelovali. Osobe sa šećernom bolesti tipa 2 koje sudjeluju u intenzivnijim razinama vježbanja doživjele su poboljšanje HbA1c, održavanje kardiorespiratorne kondicije i niže stope zatajenja srca uz gubitak težine. Ukoliko nefarmakološki pristup liječenju šećerne bolesti nije dovoljan, prelazi se na farmakološko liječenje, odnosno primjenu peroralnih antihyperglikemijskih lijekova ili preparata inzulina (7).

#### 1.3.2. Farmakološko liječenje

Farmakološka terapija šećerne bolesti podrazumijeva primjenu oralnih antihyperglikemika i primjenu inzulina. Oralne antihyperglikemike možemo podijeliti u nekoliko skupina prema njihovom načinu djelovanja: 1) lijekovi koji stimuliraju endogenu sekreciju inzulina (preparati sulfonilureje, analozi meglitinida i derivati D-fenilalanina), 2) lijekovi koji smanjuju koncentraciju glukoze u krvi (bigvanidi, tiazolidindioni), 3) lijekovi koji

imaju učinak na apsorpciju glukoze (inhibitori alfa-glukozidaze), 4) lijekovi koji djeluju na inkretinski sustav ((receptor agonisti glukagonu sličnog polipeptida 1 (GLP 1 RA, engl. *glucagone-like polypeptide 1 receptor agonists*) i inhibitori dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV)), 5) lijekovi koji inhibiraju reapsorpciju glukoze u bubrezima (inhibitori kotransportera natrija i glukoze (SGLT-2 inhibitori, engl. *sodium glucose transporter 2*)) te najnovija klasa 6) dualni agonist GIP/GLP-1 receptora (2, 8). Prema zadnjim smjernicama Američkog društva za dijabetes (ADA) farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 temelji se na pridruženim kardiovaskularnim rizicima i komorbiditetima: 1.) Kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 i već dokazanim/većim rizikom za aterosklerotsko kardiovaskularno oboljenje, zatajenje srca i/ili kroničnom bubrežnom bolesti, terapija bi trebala uključivati lijekove s kardioprotektivnim i renoprotektivnim učinkom. 2.) Trebalo bi primijeniti lijekove visoke učinkovitosti, npr. metformin u kombinaciji s drugim terapijskim opcijama. 3.) Inzulin bi se trebao rano uključiti u terapiju kod pacijenata s dokazanim katabolizmom (gubitak kilograma), ako su prisutni simptomi hiperglikemije, vrijednost HbA1c >10 % ili FPG > 16,7 mmol/L. 4.) Pacijentu s dokazanom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti, povećanim kardiovaskularnim rizikom, bolesti bubrega ili zatajenjem srca treba se u terapiju odmah uvesti SGLT-2 inhibitore i/ili GLP-1 RA zbog smanjenja kardiovaskularnog rizika. 5.) Kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 GLP-1 RA imaju prednost pred inzulinom. 6.) Ako pacijent koristi inzulin, u terapiju treba uvesti GLP-1 RA kako bi se povećala učinkovitost terapije i poboljšao učinak na TT i FPG. Farmakološka terapija i adherencija terapiji trebaju se ponovno procjenjivati u redovitim intervalima (svakih tri do šest mjeseci) i prilagođavati prema potrebi pacijenta kako bi se uzeli u obzir specifični faktori koji utječu na izbor liječenja (9).

#### **1.4. Agonisti receptora za glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1 RA)**

U Republici Hrvatskoj iz skupine GLP -1 RA dostupni su dugodjelujući pripravci: liraglutid, dulaglutid i semaglutid. Glavna zadaća GLP-1 ili inkretina je poticanje lučenja inzulina iz gušterače. Pored utjecaja na sekreciju inzulina, GLP-1 ima i druge učinke: smanjuje lučenje glukagona, usporava pražnjenje želuca, a u središnjem živčanom sustavu izaziva osjet sitosti. Drugi pleotropni učinci uključuju smanjenje oksidativnog stresa na endotel krvnih žila, smanjuju sistolički krvni tlak, imaju povoljan učinak na lipidni profil i općenito usporavaju proces ateroskleroze. Zbog svojih učinaka na redukciju tjelesne težine ne koristi se samo u liječenju šećerne bolesti tipa 2, nego i u liječenju pretilosti (3). Većina GLP-1 RA se primjenjuje subkutano zbog njihove loše oralne bioraspoloživosti. Liraglutid se primjenjuje jednom

dnevno, dok dulaglutid i semaglutid jednom tjedno (10). Krajem 2019. godine Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je primjenu oralnog semaglutida čiju je odluku početkom 2020. godine podržala i Europska agencija za lijekove (EMA) (11).

#### **1.4.1. Semaglutid**

Semaglutid je najnovije odobreni lijek koji pripada skupini GLP-1 RA i jedini je trenutno iz te grupe dostupan za subkutanu i peroralnu primjenu. U ovom trenutku semaglutid je dostupan u tri pripravka od kojih je jedan indiciran za subkutanu primjenu u odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolesti tipa 2, drugi za primjenu subkutano isključivo za smanjenje ili održavanje tjelesne težine te treći koji je indiciran za liječenje šećerne bolesti tipa 2, ali za peroralnu primjenu (12). Iako su GLP-1 RA dostupni na tržištu od 2005. godine, njihova apsorpcija peroralnom primjenom bila je otežana te su zbog toga do 2019. godine bili dostupni samo u injekcijskom obliku. Za razvoj oralne formule GLP-1 RA semaglutid je bio pogodan zbog male molekulske mase, dugog poluvijeka eliminacije i visoke potentnosti. Međutim ključ uspjeha u razvitku oralne formulacije jest SNAC, molekula koja povećava pH želudca i membransku permeabilnost, te povećava bioraspoloživost semaglutida (13). Učinkovitost i sigurnost oralnog semaglutida dokazana je u programu kliničkih ispitivanja faze 3 PIONEER istraživanja. PIONEER 6 istraživanje faze 3a provedeno je u svrhu ispitivanja djelovanja oralnog semaglutida na kardiovaskularni rizik. U skupini ispitanika koji su u terapiju imali uveden oralni semaglutid incidencija kardiovaskularnih događaja iznosila je 3,8 %, a ispitanici koji su primali placebo imali su incidenciju 4,8 %. Smrtnost kod ispitanika koji su oboljeli od nekog oblika kardiovaskularnog incidenta i koristili oralni semaglutid iznosila je 0,9 % dok je kod pacijenata koji su koristili placebo iznosila 1,9 %. Ove razlike bile su statistički značajne te je tim istraživanjem dokazan povoljan učinak na kardiovaskularne ishode oralnog semaglutida (14).

#### **1.5. Prednosti i mane oralne primjene lijeka**

Najčešći način primjene lijeka je oralnim putem. Ta vrsta primjene se i preferira zbog brojnih prednosti kao što su neinvazivnost, veće pridržavanje pacijenta terapiji u usporedbi s lijekovima za parenteralnu primjenu, praktičnost primjene lijeka oralno, manja cijena, jednostavnost masovne proizvodnje oralnih oblika doziranja i najvažnije preferencija pacijenata. Prema zadnjim procjenama, oko 84 % najprodavanijih lijekova na tržištu su lijekovi

koji se primjenjuju peroralno. Usprkos brojnim prednostima oralne primjene lijeka i dalje postoje određeni nedostaci. Administracijom lijeka putem gastrointestinalnog sustava prisutan je vremenski odmak u djelovanju lijeka, moguća je interakcija lijeka s hranom ili s ostalim lijekovima, kao i razgradnja lijeka zbog enzima gastrointestinalnog trakta (GIT) te duže trajanje nuspojava (15).

### 1.6. Nuspojave semaglutida

Semaglutid, kao i ostali GLP-1 RA, povezan je s nekoliko vrsta nuspojava. Najčešće prijavljene nuspojave bile su nuspojave GIT. Mučnina je najčešća nuspojava prijavljena kod GLP-1 receptornih agonista gdje je pogođeno i do 50 % pacijenata. Vrlo je česta nuspojava mučnina ( $\geq 1/10$ ), dok su povraćanje, zatvor, bol u trbuhu i dispepsija relativno česti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Učestalost ovih nuspojava izraženija je na početku liječenja, ali gastrointestinalni simptomi postupno se smanjuju tijekom nastavka terapije. Većina pacijenata ima blage do umjerene epizode mučnine, koje se čine ovisnima o dozi i smanjuju se s nastavkom liječenja. Postoje zabrinutosti u vezi s mogućom povezanošću liječenja GLP-1 receptor agonistima s upalom gušterače i pankreatitisom. Dokazi iz studija na životinjama ukazali su na potencijalno štetan učinak ovih lijekova na tkivo gušterače. Na primjer, primjena eksenatida tijekom 10 tjedana kod muških štakora rezultirala je kroničnim oštećenjem gušterače kod 30 % štakora. Što se tiče novijih analiza, napravljena su razna istraživanja i meta analize, no u nekima je kod pacijenata koji troše GLP-1 RA došlo do povećanja vrijednosti amilaza i lipaza, dok kod drugih to nije bio slučaj. Zbog nedosljednosti rezultata ne postoji ujedinjeno mišljenje znanstvenika po pitanju pankreatitisa. Neke rjeđe, ali prijavljene nuspojave GLP-1 RA su hipoglikemija, preosjetljivost, anafilaktična reakcija, povećana srčana frekvencija, kolelitijaza, omaglica i disgeuzija (12, 16).

### 1.7. Ciljevi liječenja šećerne bolesti tip 2

Cilj je terapije kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 učinkovito regulirati razinu glukoze i smanjiti rizik od dugoročnih komplikacija. Kako bi se procijenila uspješnost liječenja, ključno je kontinuirano pratiti sljedeće pokazatelje: koncentraciju glikiranog hemoglobina A1c (HbA1c), razinu glukoze natašte (FPG, engl. *fasting plasma glucose*) i razinu glukoze nakon obroka (PPG, engl. *postprandial glucose*). Prema zadnjim smjernicama koje je ADA izdala za 2024. godinu HbA1c trebao bi se kontrolirati barem dva puta godišnje kod uredno reguliranih

pacijenata ili svaka tri mjeseca kod pacijenata koji nisu uredno regulirani ili kod onih čija je terapija nedavno promijenjena. Ciljna vrijednost HbA1c je < 7 %, za FPG ta vrijednost iznosi od 4,4 do 7,2 mmol/L te je za PPG < 10,0 mmol/L. Kod starijih pacijenata i djece vrijednost HbA1c je individualizirana (17). Kod starijih osoba ciljna vrijednost HbA1c je < 7,5 %, dok kod onih koji imaju neurokognitivne poremećaje zadovoljavajuća vrijednost iznosi < 8,0 % (18). Kod djece i adolescenata ciljna vrijednost HbA1c ista je kao i kod odraslih, < 7,0 %, ali kod pacijenata koji nisu skloni hipoglikemijama može se težiti vrijednosti HbA1c < 6,5 %. Kod djece i adolescenata koja u anamnezi imaju povijest hipoglikemije, ograničeni životni vijek ili kada su štete liječenja veće od koristi ciljna vrijednost HbA1c je < 8 % (19). Vrijednost HbA1c ne služi samo za procjenu regulacije bolesti već i kao vjerojatnost nastanka kroničnih komplikacija uzrokovanih šećernom bolesti. Istraživanja su pokazala da snižavanje vrijednosti HbA1c ispod 7 % tijekom pet godina smanjuje rizik od pojave komplikacija povezanim sa šećernom bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, metabolička bolest, neuropatija, nefropatija i periferna vaskularna bolest (20).

### **1.8. Komplikacije povezane s lošom regulacijom šećerne bolesti**

Komplikacije šećerne bolesti mogu se podijeliti na akutne i kronične. U akutne komplikacije ubrajaju se dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje te laktacidoza. Kronične komplikacije dijele se na vaskularne i nevaskularne. Vaskularne kronične komplikacije dodatno se mogu podijeliti na mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija, neuropatija) i makrovaskularne komplikacije (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna bolest arterija). U nevaskularne komplikacije ubrajaju se promjene na probavnom sustavu, koži, i sluznicama. Šećerna bolest tipa 1 povezuje se s mikrovaskularnim bolestima, dok se šećerna bolest tipa 2 povezuje i s mikrovaskularnim i s makrovaskularnim komplikacijama s obzirom na to da dugoročno nepovoljno utječe na funkciju gotovo svakog organa ljudskog tijela (3). Komplikacije šećerne bolesti tipa 2 vrlo su česte, s tim da polovica pacijenata ima mikrovaskularne komplikacije, a 27 % makrovaskularne komplikacije prema opservacijskoj studiji provedenoj u 28 zemalja Azije, Afrike, Južne Amerike i Europe (21). Prema zadnjim istraživanjima, relativni rizik za mikrovaskularne poremećaje je najmanje 10-20 puta veći, a makrovaskularne 2-4 puta veći kod osoba koje boluju od šećerne bolesti (22). Kardiovaskularna bolest, uključujući koronarnu bolest srca, perifernu vaskularnu bolest i cerebrovaskularnu bolest, glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta u SAD-u (23). Prema zadnjim istraživanjima, 10 % smrtnih slučajeva kod osoba sa šećernom bolesti tip 2 može se

pripisati zatajenju bubrega (24). Šećerna bolest uzrokuje 44% novih slučajeva terminalne faze bubrežne bolesti u SAD-u (23). Od dijabetičke nefropatije boluje u prosjeku 25 % pacijenata, a retinopatije 28,5 % (25, 26). U Ujedinjenom Kraljevstvu, otprilike jedna od tri osobe s amputacijom ima šećernu bolest, dok u Australiji oko polovice osoba s amputacijom ima šećernu bolest (23). Cilj moderne farmakoterapije je spriječiti razvitak kroničnih komplikacija s obzirom na to da su one glavni uzrok obolijevanja i smrtnosti osoba sa šećernom bolesti te negativno utječu na kvalitetu života. Zbog toga se zadnjih nekoliko godina sve više razvijaju i koriste lijekovi koji osim što reguliraju glikemiju imaju i kardioprotektivni i renoprotektivni učinak te samim time smanjuju pojavnost kroničnih komplikacija. Jedan od takvih lijekova je i oralni semaglutid.

## **2. CILJEVI**

Ciljevi istraživanja su:

1. Procijeniti učinkovitost i sigurnost oralnog semaglutida u liječenju bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nezadovoljavajuće reguliranom ostalim antihiperglikemijskim opcijama nakon minimalno 6 mjeseci liječenja
2. Ispitati postoje li razlike prije i nakon uvođenja terapije oralnog semaglutida u tjelesnoj masi, postotku glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), razini glukoze natašte (FPG), razini glukoze postprandijalno (PPG), procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (eGFR), lipidogramu i transaminazama
3. Ispitati pojavnost gastrointestinalnih nuspojava te postotak bolesnika koji su prestali uzimati terapiju radi istih

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Ustroj je studije presječna studija s povijesnim podacima bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kojima je nakon primijećene nezadovoljavajuće regulacije šećerne bolesti u terapiju uveden oralni semaglutid te su nakon najmanje šest mjeseci učinili kontrolni pregled na Zavodu za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

#### **3.2. Ispitanici**

U ovo istraživanje uključeni su pacijenti s nezadovoljavajuće reguliranom šećernom bolešću kojima je od 2020. do 2023. godine u terapiju uveden oralni semaglutid, a koji su primali terapiju najmanje 6 mjeseci.

U istraživanju sudjelovao je 51 pacijent.

#### **3.3. Metode**

Iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti ili otpusna pisma) Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek proveda se analiza navedenih parametara. Analiza dokumentacije obavljena je uz nadzor i dopuštenje mentora, a podaci su ostali anonimni. Prikupljeni podaci upisani su u posebno izrađenu tablicu za prikupljanje podataka koja sadržava podatke o spolu, dobi, indeksu tjelesne mase, kliničkim dijagnozama pacijenata, laboratorijskim nalazima te navedenim bolničkim ishodima. Analizirala su se sljedeća obilježja: spol, dob, tjelesna masa, indeks tjelesne mase, duljina trajanja bolesti, duljina trajanja terapije inzulinom, terapija oralnim antidijabeticima, kronične komplikacije šećerne bolesti, razina glukoze natašte (fasting plasma glucose; FPG), postprandijalna razina glukoze u krvi (postprandial blood glucose; PPG), postotak glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), ureja, kreatinin, procijenjena brzina glomerularne filtracije (estimated glomerular filtration rate; eGFR), kolesterol, lipoprotein visoke gustoće (high density lipoprotein; HDL), lipoprotein niske gustoće (low density lipoprotein; LDL), trigliceridi, aspartat aminotransferaza (aspartate aminotransferase; AST), alanin aminotransferaza (alanine aminotransferase; ALT). Navedene vrijednosti usporedile su se s vrijednostima na idućem pregledu koji je bio šest mjeseci kasnije. Zbog lakše statističke obrade sve kliničke dijagnoze pacijenata podijeljene su u 7 kategorija:



prekomjerna tjelesna težina, kardiovaskularne bolesti, psihijatrijski poremećaji, nefrološke bolesti, ostale endokrinološke bolesti, gastrointestinalne bolesti i urološke bolesti. Najčešći komorbiditeti ispitanika raspoređeni po skupinama su:

- Kardiovaskularne bolesti (arterijska hipertenzija, stabilna angina pectoris, akutni koronarni sindrom, stanje nakon infarkta miokarda, kardiomiopatija, ateroskleroza, intermitentna klaudikacija, valvularne greške (mitralna stenoza, mitralna regurgitacija, aortalna stenoza, aortalna regurgitacija), fibrilacija atrijska)
- Psihijatrijski poremećaji (bipolarni afektivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, depresija, emocionalna nestabilnost, poremećaj prilagodbe)
- Nefrološke bolesti (kronična bubrežna bolest, ciste bubrega, hiperuricemija, nefrolitijaza, tumor nadbubrežne žlijezde, neuropatski mjehur)
- Ostale endokrinološke bolesti (dislipidemija, nodozna struma, hipotireoza, hipertireoza, autoimuni tireoiditis, Addisonova bolest, osteoporoza )
- Gastrointestinalne bolesti (GERB, kronični gastritis, dispepsija, kolitis, duodenitis, stanje nakon apendektomije, stanje nakon abdominalne hernije, adenokarcinom rektuma, hemeroidi, steatoza jetre, jetrene lezije, kolelitijaza)
- Urološke bolesti (benigna hiperplazija prostate, kronični prostatitis, kronične urinarne infekcije).

Također, analizirali su se gastrointestinalni štetni učinci te je li terapija oralnim semaglutidom prekinuta.

### **3.4. Statističke metode**

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama prije terapije i na kontroli testirane su McNemar – Bowkerovim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim varijablama prije terapije i na kontroli testirane su Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024.)

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 51 pacijentu sa šećernom bolesti tipa 2, nezadovoljavajuće reguliranom ostalim antihiperглиkemijskim opcijama, kojima je u terapiju uveden oralni semaglutid. Od ukupnog broja pacijenata 31 (61 %) je muškarac, a 20 (39 %) je žena.

Medijan dobi pacijenata je 66 godina, u rasponu od najmanje 39 do najviše 78 godina. S obzirom na vrijednosti tjelesne mase i visine, medijan indeksa tjelesne mase je u rasponu od najmanje 28,08 kg/m<sup>2</sup> do najviše 57,07 kg/m<sup>2</sup> (Tablica 1).

Tablica 1. Mjere sredine i raspršenja dobi pacijenata, tjelesne mase i visine te indeksa tjelesne mase

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob (godine)	66 (57 - 70)	39 - 78
Tjelesna masa (kg)	95,50 (89,25-107,00)	74 - 163
Tjelesna visina (cm)	170,50 (162,00 - 175,25)	152 - 187
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	33,10 (31,00 - 36,62)	28,08 - 57,07

Svi pacijenti imaju prekomjernu tjelesnu težinu, a od ostalih komorbiditeta, najučestalije su kardiovaskularne bolesti, kod 44 (86,3 %) pacijenata te ostale endokrinološke bolesti kod 39 (76,5 %) pacijenata. 17 (33,3 %) ispitanika ima gastrointestinalne bolesti ili urološke bolesti (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela pacijenata prema komorbiditetima

	Broj (%) ispitanika
Komorbiditeti	
Prekomjerna tjelesna težina	51 (100)
Kardiovaskularne bolesti	44 (86,3)
Psihijatrijski poremećaji	9 (17,6)
Nefrološke bolesti	11 (21,6)
Ostale endokrinološke bolesti	39 (76,5)
Gastrointestinalne bolesti	17 (33,3)
Urološke bolesti	17 (33,3)

Kronične mikrovaskularne komplikacije ukupno ima 12 (23,5 %) pacijenata, i to 7/12 polineuropatiju, 2/12 pacijenta nefropatiju a NPDR ima 4/12 pacijenta (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela pacijenata prema kroničnim mikrovaskularnim komplikacijama

	Broj (%) ispitanika
Kronične komplikacije	12 (23,5)
Nefropatija	2 (3,9)
Polineuropatija	7 (13,7)
NPDR	4 (7,8)

Metformin je trošilo 38 (74,5 %) pacijenata, inzulin 20 (39,2 %) pacijenata, dok je 12 (23,5 %) pacijenata koristilo sitagliptin ili vildagliptin, lijekove iz klase DPP4i, dok su lijekovi iz klase SGLT2i bili zastupljeni u 14 (27,4%) bolesnika. Ostale vrste terapije zastupljene su u manjem broja pacijenata (Tablica 4).

Tablica 4. Terapija za šećernu bolest

	Broj (%) ispitanika
Terapija šećerne bolesti	
Inzulin	20 (39,2)
Metformin	38 (74,5)
Sitagliptin	12 (23,5)
Empagliflozin	7 (13,7)
Gliklazid	3 (5,9)
Vildagliptin	12 (23,5)
Glimepirid	3 (5,9)
Repaglinid	4 (7,8)
Dapagliflozin	7 (13,7)
Pioglitazon	2 (3,9)
Injektibilni semaglutid	4 (7,8)

Nema značajnih razlika u nalazu ureje, kreatinina, eGFR-a, te u vrijednostima AST i ALT svrstanima prema referentnim rasponima na kontroli u odnosu na nalaz prije provedene terapije (Tablica 5).

Tablica 5. Vrijednosti biokemijskih pokazatelja prije terapije i na kontroli

	Broj (%) pacijenata		P*
	Prije terapije	Kontrola	
Ureja (n = 46)			
Nije uredno	7 (15)	4 (9)	0,45
Uredno	39 (85)	42 (91)	
Kreatinin (n = 48)			
Nije uredno	7 (15)	7 (15)	>0,99
Uredno	41 (85)	41 (85)	
eGFR (n = 48)			
Nije uredno	7 (15)	7 (15)	>0,99
Uredno	41 (85)	41 (85)	
AST (n = 46)			
Nije uredno	4 (9)	3 (6)	>0,99
Uredno	42 (91)	43 (94)	
ALT (n = 48)			
Nije uredno	4 (9)	3 (6)	>0,99
Uredno	42 (91)	43 (94)	

\*McNemar – Bowkerov test

Značajno su niže vrijednosti TM (medijan 89,00 vs. 95,50) (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), HbA1c (medijan 7,35 vs. 7,85) (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), FPG (medijan 7,20 vs. 8,65) (Wilcoxonov test,  $P = 0,02$ ) te ukupnog kolesterola (medijan 4,15 vs. 4,40) (Wilcoxonov test,  $P = 0,01$ ) na kontrolnom pregledu u odnosu na prije terapije (Tablica 6).

Tablica 6. Biokemijski pokazatelji prije terapije i na kontrolnom pregledu

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Prije terapije	Kontrola	
TM (kg)	95,50 (89,25 – 107,00)	89,00 (85,00 – 96,00)	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c (%)	7,85 (7,28 – 9,05)	7,35 (6,60 – 8,33)	<b>&lt;0,001</b>
FPG (mmol/l)	8,65 (6,75 – 10,30)	7,20 (6,30 – 9,40)	<b>0,02</b>
PPG (mmol/l)	11,00 (8,25 – 14,93)	7,60 (6,50 – 8,50)	0,09
Ureja	10,20 (9,25 – 14,70)	10,45 (8,78 – 22,25)	0,18
Kreatinin	69,00 (52,00 – 170,00)	105,00 (57,00 – 186,00)	>0,99
eGFR	81,00 (39,00 – 103,00)	63,00 (35,00 – 101,00)	0,66
Kolesterol	4,40 (3,50 – 4,90)	4,15 (3,33 – 5,1)	<b>0,01</b>
HDL	1,10 (0,90 – 1,30)	1,10 (1,00 – 1,30)	0,33
LDL	2,10 (1,50 – 2,60)	2,10 (1,50 – 2,75)	0,16
Trigliceridi	1,60 (1,40 – 2,60)	1,70 (1,10 – 2,63)	0,31

\*Wilcoxonov test

Na kontrolom pregledu 45 (88,2 %) pacijenata je trošilo metformin, 39 (76,5 %) oralni semaglutid, inzulin je primalo 25 (49 %) pacijenata, a 18 (34,3 %) SGLT21, dok je ostala terapija bila zastupljena kod manjeg broja pacijenata (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela pacijenata prema terapiji za šećernu bolest na kontroli

	Broj (%) ispitanika
Terapija šećerne bolesti na kontroli	
Inzulin	25 (49)
Metformin	45 (88,2)
Sitagliptin	1 (2,0)
Empagliflozin	12 (23,5)
Gliklazid	2 (3,9)
Vildagliptin	2 (3,9)
Glimepirid	1 (2,0)
Repaglinid	1 (2,0)
Dapagliflozin	6 (11,8)
Pioglitazon	3 (5,9)
Oralni semaglutid	39 (76,5)
Dulaglutid	2 (3,9)
Injektibilni semaglutid	2 (3,9)

Gastrointestinalne nuspojave imalo je ukupno 14 (27,5 %) pacijenata, dok je najučestalija nuspojava bila mučnina, kod 8/14 (57 %) ispitanika. Lijek je ukinut radi nuspojave kod 14 (27,5 %) pacijenata (Tablica 8).

Tablica 8. Pojavnost gastrointestinalnih nuspojava

	Broj (%) ispitanika
Gastrointestinalne nuspojave	14 (27,5)
Mučnina	8 / 14 (57)
Žgaravica	1 / 14 (7)
Bol u abdomenu	5 / 14 (36)
Ukinut lijek	
Ne	37 (72,5)
Da	14 (27,5)

## 5. RASPRAVA

Šećerna bolest je kronična, metabolična bolest karakterizirana povišenim vrijednostima glukoze u krvi, što s vremenom dovodi do ozbiljnih oštećenja srca, krvnih žila, očiju, bubrega i živaca. Šećerna bolest tip 2 je najčešći oblik šećerne bolesti te po zadnjim istraživanjima čak 90 % ljudi sa šećernom bolešću boluju baš od tipa 2. Prema zadnjim procjenama, incidencija šećerne bolesti se povisila sa 108 milijuna 1980. godine na 422 milijuna 2014. godine. Prema WHO, između 2000. i 2019. godine dogodio se porast smrtnosti uzrokovane šećernom bolesti prema dobno standardiziranim stopama za čak 3 %. U kontrastu, vjerojatnost mortaliteta od bilo koje od četiri glavne nezarazne bolesti (kardiovaskularna bolest, karcinom, kronična respiratorna bolest i šećerna bolest) između 30. i 70. godine se smanjila za 22 %. Uzimajući u obzir ove uznemirujuće brojke, medicina i farmaceutska industrija konstantno teže razvoju novih i boljih lijekova. Jedan od njih je i semaglutid namijenjen za peroralnu primjenu (4, 27).

U cilju ovog istraživanja napravljeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima kako bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost oralnog semaglutida u pacijenata s nezadovoljavajuće reguliranom šećernom bolešću tipa 2. U istraživanju je sudjelovao 51 pacijent kojemu je od 2020. do 2023. godine u terapiju uveden oralni semaglutid te šest mjeseci kasnije napravljen je kontrolni pregled.

Za početak, većinu bolesnika činili su muškarci, dok su žene bile u manjini. Medijan dobi bio je 66 godina s najmanjom vrijednosti 39, a najvećom 78 godina. To odgovara dosadašnjim saznanjima da se šećerna bolest tipa 2 najčešće javlja u odrasloj dobi. Diljem svijeta, 17,7 milijuna više muškaraca boluje od šećerne bolesti, dijagnosticira im se u ranijoj životnoj dobi i s manjim indeksom tjelesne mase. Bitna razlika je što žene u vrijeme dijagnoze imaju veći rizik za razvoj pretilosti i kardiovaskularnih incidenata te je razvoj šećerne bolesti kod njih povezan sa psihosocijalnim stresom (28).

Prema idućem cilju istraživanja ispitivala se tjelesna masa, tjelesna visina, i indeks tjelesne mase. Medijan tjelesne mase prije uvođenja oralnog semaglutida iznosio je 95,50 kg, no bolji pokazatelj stvarnih vrijednosti je ipak indeks tjelesne mase. Medijan ITM iznosio je 33,10 kg/m<sup>2</sup>. Za odrasle osobe s 20 godina ili više normalna vrijednost ITM iznosi između 18,5 kg/m<sup>2</sup> i 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Niti jedan ispitanik koji je sudjelovao u ovom istraživanju nije pripadao toj skupini. 4 ispitanika pripadala su skupini ITM koji ukazuje na preuhranjenost ili prekomjernu tjelesnu težinu čija je vrijednost između 25,0 i 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Svi ostali pacijenti imali su

vrijednost ITM iznad 30,0 kg/m<sup>2</sup> što ukazuje na pretilost (29). Ovakvi rezultati su očekivani zbog trenutnih smjernica Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za propisivanje oralnog semaglutida u Republici Hrvatskoj. Oralni semaglutid specijalist dijabetolog može prepisati pacijentima sa šećernom bolesti tipa 2 koji nemaju dobro reguliranu glikemiju nakon primjene dva oralna antidijabetika ili kombinacije oralnih antidijabetika i inzulina, te ne uspijevaju postići HbA1c ispod 7 %. Ti pacijenti također moraju ispunjavati jedan od sljedećih uvjeta: 1) ITM  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> ili 2) ITM  $\geq$ 28 kg/m<sup>2</sup> uz potvrđenu kardiovaskularnu bolest. Šest mjeseci nakon terapije oralnim semaglutidom potrebno je procijeniti učinkovitost liječenja, a nastavak terapije je moguć samo ako postoji pozitivan odgovor na liječenje, što znači smanjenje HbA1c za najmanje 0,5 % i/ili smanjenje TT od 3 % (30). Na kontrolnom pregledu koji je napravljen najmanje 6 mjeseci nakon uvođenja oralnog semaglutida u terapiju medijan tjelesne mase iznosio je 89,00 kg. Na temelju ovih rezultata, u istraživanju dokazano je statistički značajno smanjenje tjelesne mase nakon uvođenja oralnog semaglutida u terapiju kod pacijenata s nezadovoljavajuće reguliranom šećernom bolešću tipa 2.

Rezultati koji su pokazali statistički značajno smanjenje tjelesne težine odgovaraju svim dostupnim istraživanjima provedenim o učinkovitosti oralnog semaglutida. Istraživanja u kliničkom programu faze 3 PIONEER ispitani su različiti učinci oralnog semaglutida. U PIONEER 1-8 istraživanjima dokazano je statistički značajno smanjenje tjelesne težine od 1,6 kg do 4,4 kg (31). Specifično, u PIONEER 6 istraživanju sudjelovalo je 3183 ljudi, od toga 1591 nasumično odabranom pacijentu prepisan je oralni semaglutid dok je 1592 koristilo placebo. Nakon otprilike 16 mjeseci od početka korištenja oralnog semaglutida u PIONEER 6 istraživanju dokazan je statistički značajan pad u tjelesnoj težini u prosjeku za 4,2 kg, dok je pad u tjelesnoj težini u grupi koja je primala placebo bio 0,8 kg (14). Takve rezultate dobilo je i manje istraživanje provedeno u dvije bolnice u Walesu u Ujedinjenom Kraljevstvu gdje je zabilježen statistički značajan pad tjelesne težine i ITM već nakon tri do šest mjeseci terapije oralnim semaglutidom (32). Rezultati dobiveni u istraživanju provedenom također u Ujedinjenom Kraljevstvu upućuju na statistički značajno smanjenje tjelesne težine na kontrolnom pregledu od ukupno 8,99 kg i statistički značajno smanjenje ITM za 3,27 kg/m<sup>2</sup> kod ukupno 47 pacijenata koji su sudjelovali u istraživanju (33). Prema istraživanju provedenom na Sveučilištu u Trstu, tjelesna težina smanjila se za 2,0 kg. Što se tiče indeksa tjelesne mase, početni ITM prije uvođenja oralnog semaglutida iznosio je 28,8 kg/m<sup>2</sup>, a primjenom oralnog semaglutida smanjio se na 28,35 kg/m<sup>2</sup> (34). Istraživanje GLIMPLES, multicentrično retrospektivno istraživanje provedeno u 18 centara specijaliziranih za liječenje



šećerne bolesti u Italiji također je dokazalo statistički značajno smanjenje tjelesne težine, ali i ITM. Nakon 18 mjeseci primjene oralnog semaglutida primijećeno je smanjenje tjelesne težine za otprilike 3,4 kg dok je 30,3 % ispitanika imalo je smanjenje tjelesne težine za 5 % ili više. U GLIMPLES istraživanju dokazana je i statistički značajna, ali slaba, direktna korelacija između promjene vrijednosti HbA1c i tjelesne težine ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,004$ ) (35).

Idući cilj u istraživanju bio je utvrditi razliku u vrijednostima HbA1c, FPG, PPG. U vrijednostima HbA1c i FPG uočeno je značajno smanjenje vrijednosti nakon šest mjeseci terapijom oralnim semaglutidom. U vrijednosti PPG utvrđeno je smanjenje, ali ne statistički značajno.

Ovo odgovara rezultatima dobivenima u talijanskom istraživanju GLIMPLES. U njihovim rezultatima uočeno je smanjenje HbA1c za 0,9 % nakon godinu dana od uvođenja oralnog semaglutida u terapiju (35). Istu vrijednost smanjenja HbA1c za 0,9 % dobiveno je u IGNITE istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim državama (36). Slični rezultati dobiveni su i u već spomenutom istraživanju u dvije bolnice Ujedinjenog Kraljevstva gdje je zabilježeno smanjenje HbA1c za 1,0 % na kontroli nakon tri do šest mjeseci i smanjenje za 1,5 % na kontroli nakon šest do dvanaest mjeseci (32). Prema istraživanju provedenom na Sveučilištu u Trstu, nakon analize 129 pacijenata kojima je uveden oralni semaglutid vrijednost HbA1c smanjila se sa 7,2 % na 6,9 % (34). Isti rezultati dobiveni su i u PIONEER istraživanjima 1-8. Oralni semaglutid bio je povezan sa smanjenjem HbA1c od 1,0 % do 1,4 %. U PIONEER 6 istraživanju medijan vrijednosti HbA1c u skupini koja je koristila oralni semaglutid smanjio se za 1,0 %, dok se u skupini koja je koristila placebo za 0,3 % (14). Vrijednosti PPG nije mjerena u većini dosadašnjih većih studija. U manjoj engleskoj studiji koja se sastojala od 13 ispitanika promatrala se učinkovitost oralnog semaglutida na vrijednosti postprandijalne glukoze, pražnjenje želudca i metabolizam lipida. U toj studiji, ispitanike su podijelili u dvije manje skupine, na jednu koja će dvanaest tjedana i tri dana primati oralni semaglutid te na drugu koja će primati placebo. Nakon dvanaest tjedana i tri dana slijedio je period od pet do devet tjedana koji su nazvali „wash out period“ kada je ispitanicima isključena terapija i oralnim semaglutidom i placebom. Nakon „wash out perioda“ skupina koja je u prvom dijelu istraživanja primala oralni semaglutid idućih je dvanaest tjedana i tri dana primala placebo, dok su ispitanici iz skupine koja je prvo primala placebo sada primali oralni semaglutid. Zabilježeno je statistički značajno smanjenje i FPG i PPG i statistički značajno povećanje C-peptida u

skupini koja je koristila oralni semaglutid u odnosu na one koji su koristili placebo. Također, dokazano je značajno smanjenje triglicerida, VLDL i sporije pražnjenje želuca kod pacijenata koji su primali oralni semaglutid u odnosu na one koji nisu (37).

Kao idući cilj istraživanja uspoređivale su se vrijednosti ureje, kreatinina, eGFR, AST i ALT. Među ovim vrijednostima, prije početka terapije oralnim semaglutidom i šest mjeseci nakon uzimanja terapije, nije pronađena statistički značajna razlika. Vrijednosti kreatinina i ureje i prije i nakon terapije oralnim semaglutidom bile su uredne u jednakom broju pacijenata. Što se tiče i ALT i AST samo kod jednog pacijenta su vrijednosti postale uredne nakon terapije oralnim semaglutidom.

Takvi rezultati mogu se pronaći i u već spomenuta dva istraživanja iz Ujedinjenog Kraljevstva. U istraživanju koje se provodilo u dvije bolnice u Walesu nakon tri, šest i dvanaest mjeseci nije zabilježen statistički značajan pad u vrijednostima ALT. U istraživanju provedenom u Bolnici princeze od Walesa također nije zabilježen statistički značajan pad vrijednosti ALT. U tom istraživanju još se promatrao i eGFR čije se vrijednosti također nisu značajno smanjile. (32, 33) Rezultati ovog istraživanja djelomično se poklapaju s rezultatima dobivenima u istraživanju provedenom na Medicinskom fakultetu Jichi. U njihovim rezultatima navodi se značajno smanjenje razine ALT, no i u njihovom istraživanju, kao i u ovom, nije došlo do značajnog smanjenja eGFR niti AST (38). Kontrastne rezultate ovom istraživanju dobilo je manje istraživanje koje se sastojalo od šesnaest bolesnika provedeno na Medicinskom fakultetu i bolnici Nippon. Ispitanici u tom istraživanju bolovali su od šećerne bolesti tip 2 te od nealkoholne masne bolesti jetre. Njihovi rezultati navode značajno smanjenje svih jetrenih enzima, dok se vrijednost eGFR nije značajno smanjila (39).

U okviru idućeg cilja ispitivana je razlika u vrijednostima ukupnog kolesterola, HDL, LDL te triglicerida. Uočena je statistički značajna razlika u smanjivanju vrijednosti ukupnog kolesterola, dok se u ostalim vrijednostima nije primijetilo smanjenje vrijednosti.

Djelomično jednaki rezultati mogu se pronaći u već spomenutoj studiji provedenoj u dvije bolnice u Velikoj Britaniji gdje je dokazan statistički značajan pad ukupnog kolesterola i triglicerida, ali ne i HDL i LDL kolesterola na prvoj kontroli za tri do šest mjeseci nakon početka terapije oralnim semaglutidom. Na kontroli nakon šest do dvanaest mjeseci, rezultati su bili jednaki kao i u ovom istraživanju, zabilježeno je samo statistički značajno smanjenje ukupnog kolesterola dok se u vrijednosti triglicerida, HDL i LDL kolesterola nije vidjela značajna razlika (32). Za razliku od rezultata dobivenih u ovom istraživanju, rezultati dobiveni

u PIONEER 6 istraživanju pokazuju značajno smanjenje jedino u vrijednostima triglicerida i LDL kolesterola, koje u ovom istraživanju nisu zabilježene (14). Prema istraživanju provedenom u Bolnici princeze od Walesa vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida nakon šest mjeseci terapije oralnim semaglutidom su se značajno smanjile, no u vrijednostima HDL-a i LDL-a nije bilo statistički značajnog smanjenja (33). Iste rezultate o statistički značajnom smanjenju ukupnog kolesterola, kao i u ovom istraživanju, dobilo je talijansko istraživanje GLIMPLES. U njihovim rezultatima može se vidjeti značajno smanjenje ukupnog kolesterola za 14,4 mg/dl (35).

Prije početka terapije oralnim semaglutidom najviše pacijenata koristilo je metformin, zatim inzulin, DPP4i (sitagliptin i vildagliptin) te SGLT2i (empagliflozin i dapagliflozin). Nakon kontrolnog pregleda najveći broj pacijenata je i dalje koristio metformin, zatim očekivano oralni semaglutid, inzulin, te SGLT 2i empagliflozin i dapagliflozin.

Ovakvi rezultati su očekivani s obzirom na to da je prema trenutnim smjernicama metformin prvi lijek izbora za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (3). Slične rezultate dobilo je i GLIMPLES istraživanje gdje je 92,8 % pacijenata koristilo metformin, 21,1 % koristilo je SGLT-2 inhibitore, a 7,2 % preparate sulfonilureje. Mali postotak pacijenata (6,0 %) bio je istovremeno liječen bazalnim inzulinom. Pacijenti koji su prešli s režima temeljenog na injekcijskom GLP-1 RA bili su isključeni, ali 30,2 % prethodno je liječeno DPP-4 inhibitorom. Kod 68,3 % pacijenata oralni semaglutid se koristio kao lijek druge linije za dijabetes (35). U našem ispitivanju relativno visok postotak bolesnika bio je liječen inzulinskom terapijom što se može objasniti klauzulom HZZO-a koja ograničava pravovremeno uvođenje GLP-1 RA te je često potrebna kombinacijska terapija kako bi se postigla zadovoljavajuća regulacija glikemije.

Svi ispitanici u istraživanju imali su povećan indeks tjelesne mase, odnosno bolovali su, u manjem broju, od prekomjerne tjelesne težine ili, u većem broju, od pretilosti. Kardiovaskularne bolesti bile su vrlo česte i druge po incidenciji, kao i dislipidemija. Ovakvi rezultati mogu se objasniti patofiziologijom šećerne bolesti. S obzirom na to da je šećerna bolest bolest koja utječu na mnoge organske sustave u tijelu i, s vremenom, može dovesti do ozbiljnih komplikacija, ovakvi rezultati bili su očekivani (3).

Kao zadnji cilj ispitivana je incidencija gastrointestinalnih nuspojava lijeka (27,5 %) od kojih je najčešća bila mučnina, zatim bol u abdomenu i naposljetku žgaravica. Lijek je ukinut kod svih pacijenata koji su razvili gastrointestinalne nuspojave (27,5 %).

Sličan postotak gastrointestinalnih nuspojava oralnog semaglutida može se pronaći u istraživanju provedenom u dvije bolnice u Ujedinjenom Kraljevstvu. Nuspojave nakon šest mjeseci od početka terapije oralnim semaglutidom u njihovom istraživanju razvilo je 30,3 % ispitanika i najčešća nuspojava bila je mučnina (16 ispitanika), zatim proljev (4), konstipacija (2) i abdominalna bol (1). Lijek je ukinut u 18,4 % bolesnika. Dvanaest mjeseci nakon terapije, pet ispitanika prijavilo je nuspojave, mučninu njih četiri, a hipoglikemiju jedan ispitanik. Lijek je ukinut kod četiri od pet ispitanika (32). U PIONEER 6 istraživanju gastrointestinalne nuspojave u skupini koja je koristila oralni semaglutid imalo je 108 osobe (6,8 %), dok u skupini koja je koristila placebo gastrointestinalne nuspojave prijavilo je 26 ljudi (1,6 %). Najčešća prijavljena nuspojava bila je, kao i u ovom istraživanju, mučnina koju je prijavilo 2,9 % ispitanika koji su koristili oralni semaglutid za razliku od placeba gdje je mučninu prijavilo 0,5 % ispitanika. Povraćanje je u skupini koja je koristila oralni semaglutid prijavilo 1,5 % ispitanika, a u skupini koja je koristila placebo 0,3 %. Lijek je ukinut u 184 ispitanika (11,6 %) (14). U istraživanju provedenom u Bolnici princeze od Walesa gastrointestinalne nuspojave prijavilo je 47 % ispitanika. Nuspojave gornjeg gastrointestinalno sustava prijavilo je 40 % ispitanika, a njih 13 % donjeg gastrointestinalnog sustava. Najčešća nuspojava, kao i u svim do sada navedenim istraživanjima, bila je mučnina (40 %), zatim bol u abdomenu (8 %), proljev (6 %) i konstipacija (4 %) (33).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Oralni semaglutid je učinkovit i siguran lijek u liječenju bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nezadovoljavajuće reguliranom ostalim oblicima antihiperглиkemijske terapije
- Dokazano je statistički značajno smanjenje u tjelesnoj masi, postotku glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), razini glukoze natašte (*fasting plasma glucose*; FPG) i ukupnom kolesterolu
- Nije dokazana statistički značajna razlika u razini glukoze postprandijalno (*postprandial glucose*; PPG), ureji, kreatininu, procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (eGFR), lipoproteinima visoke gustoće (*high density lipoprotein*; HDL), lipoproteinima niske gustoće (*low density lipoprotein*; LDL), trigliceridima, niti u razinama aspartat aminotransferaze (*aspartate aminotransferase*; AST) i alanin aminotransferaze (*alanine aminotransferase*; ALT).
- Kronične mikrovaskularne komplikacija šećerne bolesti bile prisutne u 23,5 % bolesnika. Najzastupljenija bila je polineuropatija od koje boluje 13,7 % bolesnika, zatim NPDR (neproliferativna dijabetička retinopatija) 7,8 % bolesnika te nefropatija od koje boluje 3,9 % bolesnika. Makrovaskularne komplikacije odnosno kardiovaskularnu bolest ima 44 (86,3 %) bolesnika.
- Također, dokazana je incidencija gastrointestinalnih nuspojava od ukupno 27,5 % koje su dovele do ukidanja terapije oralnim semaglutidom.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Procijeniti učinkovitost i sigurnost oralnog semaglutida u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nezadovoljavajuće reguliranim ostalim antihyperglikemijskim opcijama u stvarnoj kliničkoj praksi.

**Nacrt studije:** presječna studija s povijesnim podacima

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2, kojima je od 2020. do 2023. godine u terapiju uveden oralni semaglutid. Podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije.

**Rezultati:** Od ukupno 51 ispitanika 61 % bili su muškarci, a 39 % žene. Medijan TT iznosio je 95,50 kg, a ITM iznosio je 33,10 kg/m<sup>2</sup>. Svi ispitanici imali su povećan ITM. Visok postotak ispitanika imalo je verificirane kardiovaskularne bolesti 86,3 %, dok su kronične mikrovaskularne komplikacije bile prisutne u 23,5 % ispitanika, od kojih je najzastupljenija bila polineuropatija (13,7 % bolesnika). Najveći broj ispitanika prije uvođenja oralnog semaglutida koristio je metformin 74,5 %. Ureja, kreatinin, eGFR, AST i ALT nisu pokazali statistički značajno smanjenje vrijednosti. Također, statistički značajno smanjenje nisu pokazali PPG, HDL, LDL ni trigliceridi. Statistički značajno smanjenje vrijednosti primijećeno je kod TM ( $p < 0,001$ ), HbA1c ( $p < 0,001$ ), vrijednosti FPG ( $p < 0,02$ ) te ukupnom kolesterolu ( $p < 0,01$ ). Nakon kontrolnog pregleda najviše ispitanika i dalje je koristilo metformin 88,2 %, zatim oralni semaglutid 76,5 %. Broj ispitanika s GIT nuspojavama iznosio je 27,5 %, kod kojih je lijek i ukinut. Najčešća GIT nuspojava bila je mučnina 15,7 %.

**Zaključak:** Oralni semaglutid učinkovit je i siguran lijek za liječenje bolesnika sa šećerne bolesti tipa 2 nezadovoljavajuće reguliranim ostalim antihyperglikemijskim opcijama

**Ključne riječi:** šećerna bolest tipa 2; oralni semaglutid; GLP-1 RA

## 8. SUMMARY

Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with diabetes type 2 poorly controlled on other antihyperglycemic options

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with diabetes type 2 poorly controlled on other antihyperglycemic options in real world setting.

**Study Design:** A cross-sectional study with historical data.

**Subjects and Methods:** Subjects were all patients with type 2 diabetes who were prescribed oral semaglutide from 2020 to 2023. Data were collected from available medical records.

**Results:** Out of a total of 51 subjects, 61% were men and 39% were women. The median body weight was 95.50 kg, and the BMI was 33.10 kg/m<sup>2</sup>. All subjects had an increased BMI. The majority of subjects had cardiovascular diseases (86.3%), while microvascular complications were present in 23.5% of subjects, with polyneuropathy being the most common (13.7%). Most subjects were using metformin before the introduction of oral semaglutide (74.5%). Urea, creatinine, eGFR, AST, and ALT did not show statistically significant reductions as well as PPG, HDL, LDL, and triglycerides. Statistically significant decreases were observed in body weight ( $p < 0.001$ ), HbA1c ( $p < 0.001$ ), FPG ( $p < 0.02$ ), and total cholesterol ( $p < 0.01$ ). After follow-up, most subjects continued using metformin (88.2%), followed by oral semaglutide (76.5%). The incidence of gastrointestinal (GIT) side effects was 27.5%, leading to discontinuation of the drug in all cases. The most common GIT side effect was nausea (15.7%).

**Conclusion:** Oral semaglutide is an effective and safe medication for treating patients with type 2 diabetes inadequately controlled with other antihyperglycemic options.

**Keywords:** type 2 diabetes; oral semaglutide

## 9. LITERATURA

1. Clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-scientific-guidelinef>
2. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review (Twelfth Edition). New York: McGraw-Hill Education.
3. Mihić, Mirat, Včev, Interna medicina 2. izdanje, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J Strossmayera, knjižara Ljevak, 2021.
4. Diabetes [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Treatments for Diabetes (Nonpharmacologic) - Endocrinology Advisor [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <https://www.endocrinologyadvisor.com/ddi/treatments-for-diabetes-nonpharmacologic/>
6. ZNAČAJ NUTRITIVNE PISMENOSTI U SKRBI O ŠEĆERNOJ BOLESTI [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <https://www.dijabetes.hr/znacaj-nutritivne-pismenosti-u-skrbi-o-secernoj-bolesti/>
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 16. prosinac 2021.;45(Supplement\_1):S60–82.
8. France NL, Syed YY. Tirzepatide: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs. veljača 2024.;84(2):227–38.



9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i ostali. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 01. siječanj 2023.;46(Suppl 1):S140–57.
10. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
11. Rybelsus | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>
12. Drugs.com [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Semaglutide: Uses, Dosage, Side Effects, Brands. Dostupno na adresi: <https://www.drugs.com/semaglutide.html>
13. Aroda VR, Blonde L, Pratley RE. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. listopad 2022.;23(5):979–94.
14. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901118>
15. Alqahtani MS, Kazi M, Alsenaidy MA, Ahmad MZ. Advances in Oral Drug Delivery. *Front Pharmacol* [Internet]. 19. veljača 2021. [citirano 02. lipanj 2024.];12. Dostupno na adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.618411/full>
16. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014.;11(3):202–30.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 01. siječanj 2024.;47(Suppl 1):S111–25.

18. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i ostali. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 01. siječanj 2023.;46(Suppl 1):S216–29.
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i ostali. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 01. siječanj 2023.;46(Suppl 1):S230–53.
20. Boye KS, Thieu VT, Lage MJ, Miller H, Paczkowski R. The Association Between Sustained HbA1c Control and Long-Term Complications Among Individuals with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Adv Ther*. 2022.;39(5):2208–21.
21. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 24. listopad 2013.;5(1):57.
22. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. lipanj 2016.;4(6):537–47.
23. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. veljača 2018.;14(2):88–98.
24. van Dieren S, Beulens JWJ, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. svibanj 2010.;17 Suppl 1:S3-8.
25. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, i ostali. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 09. kolovoz 2016.;316(6):602–10.
26. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 17. listopad 2013.;54(10):6827–33.

27. Diabetes [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi:  
<https://www.who.int/health-topics/diabetes>
28. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. lipanj 2023.;66(6):986–1002.
29. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citirano 02. lipanj 2024.]. All About Adult BMI. Dostupno na adresi:  
[https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/index.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html)
30. Naslovna | Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi: <http://hzzo.hr/>
31. A quick guide to the PIONEER trials | diabetes.medicinematters.com [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na adresi:  
<https://diabetes.medicinematters.com/semaglutide/cardiovascular-outcomes/a-quick-guide-to-the-pioneer-trials/16877792>
32. Williams DM, Alberts BA, Sharaf A, Sharaf G, Bain SC, Kalhan A, i ostali. Real-World Clinical Experience of Oral Semaglutide in a Secondary Diabetes Clinic in the UK: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther*. 09. svibanj 2024.;
33. Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, Katsuyama H. A Significant Effect of Oral Semaglutide on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Cardiol Res*. listopad 2022.;13(5):303–8.
34. Candido R, Gaiotti S, Giudici F, Toffoli B, De Luca F, Velardi V, i ostali. Real-World Retrospective Study into the Effects of Oral Semaglutide (As a Switchover or Add-On Therapy) in Type 2 Diabetes. *J Clin Med*. 19. rujan 2023.;12(18):6052.
35. Bonora BM, Russo G, Leonetti F, Strazzabosco M, Nollino L, Aimaretti G, i ostali. Effectiveness of oral semaglutide on glucose control and body weight up to 18 months: a multicenter retrospective real-world study. *J Endocrinol Invest* [Internet].

18. veljača 2024. [citirano 24. svibanj 2024.]; Dostupno na adresi:  
<https://doi.org/10.1007/s40618-024-02309-2>

36. Aroda VR, Faurby M, Lophaven S, Noone J, Wolden ML, Lingvay I. Insights into the early use of oral semaglutide in routine clinical practice: The IGNITE study. *Diabetes Obes Metab.* rujan 2021.;23(9):2177–82.
37. Dahl K, Brooks A, Almazedi F, Hoff ST, Boschini C, Bækdal TA. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* srpanj 2021.;23(7):1594–603.
38. Yamada H, Yoshida M, Funazaki S, Morimoto J, Tonezawa S, Takahashi A, i ostali. Retrospective Analysis of the Effectiveness of Oral Semaglutide in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Effect on Cardiometabolic Parameters in Japanese Clinical Settings. *J Cardiovasc Dev Dis.* 18. travanj 2023.;10(4):176.
39. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ono H, Kawano T, Yoshida Y, i ostali. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology.* srpanj 2022.;6(7):503.