

Pikatoimelised GLP-1 retseptori agonistid

Marta Kotkas¹, Vallo Volke^{2,3}

Pikatoimeliste glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogide kasutamine 2. tüüpi diabeedi ravis on tõusuteel. Nende eelisteks on tugev toime vere glükoosisaldusele, turvalisus (ei põhjusta hüpoglükeemiat), raviga kaasuv mõõdukas kaalulangus ja harv manustamine. Enamik pikatoimelisi GLP-1 agoniste on süsteravimid, kuid leidub ka suu kaudu manustatav alternatiiv ning mõlemal juhul manustatakse neid kord päevas või kord nädalas. GLP-1 retseptori agonistid on uuringutes vähendanud südame-veresoonkonna haiguste teket ja üldsuremust. Peamisteks kõrvaltoimeteks on iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kuid need on enamasti mööduvad. Artikli eesmärk on tutvustada pikatoimeliste GLP-1 agonistide omadusi ja efektiivsust 2. tüüpi diabeedi ravis.

Glükagoonilaadne peptiid-1 (GLP-1) on seedetraktist vabanev hormoon, mis võimendab söögijärgset insuliini vabanemist (1). Nüüdseks on GLP-1 retseptori agoniste (GLP1-RA) kasutatud 2. tüüpi diabeedi ravis üle 15 aasta. Esimesena kasutusse jõudnud lühitoimelised GLP1-RAd on oma koha loovutanud pikatoimelistele. Praegu kasutuses olevad pikatoimelised molekulid on liraglutiid, pikatoimeline eksenatiid (eksenatiid-LAR), dulaglutiid ja semaglutiid (2). Need ravimid toimivad GLP-1 retseptoritesse pankrease alfa- ja beeta-rakkudel ja maos ning kesknärvisüsteemis, kutsudes esile vere glükoosisalduse languse ja söögiisu vähenemise (3). Kui seni on kõik GLP1-RAd olnud süstitavad, siis uue arenguna on kasutusse jõudnud suukaudne semaglutiid (4).

Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendis on GLP1-RAd koos insuliiniga kolmanda valiku ravimid. GLP1-RAd eelistatakse teistele ravimitele juhul, kui patsiendil on väljendunud ülekaal või kui on kindlasti vaja vältida hüpoglükeemia tekkimist (5). Uuemad rahvusvahelised ravijuhendid soovivad neid kasutada raviskeemis juba varem ateroskleroosilise südame- ja veresoonkonna haigusega (SVH) või selle suure riskiga patsientidel (6). Kõige radikaalsem on Euroopa Kardioloogide Seltsi uusim ravijuhend, milles on soovitatud GLP1-RAsid teatud patsientidel kaaluda esimese valiku ravimina (7). Peamiseks takistuseks nende ravimite laialdasel kasutamisel on kõrge hind. Eestis on valmimas uus 2. tüüpi diabeedi ravijuhend ja seetõttu ei ole allpool

täpsemalt käsitletud nende ravimite kohta raviskeemis.

- Liraglutiid, pikatoimeline eksenatiid, dulaglutiid ja semaglutiid on pikatoimelised GLP-1 agonistid, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi ravis.
- Need ravimid suurendavad glükooisist sõltuvat insuliini sekretsiooni, vähendavad kehakaalu ega põhjusta hüpoglükeemiat.
- Tugevamalt väheneb söömisjärgne glükooisitas.
- Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, mis tekivad 15–30%-l patsientidest.
- GLP-1 agonistid on uuringuis vähendanud südame-veresoonkonna haiguste teket ja suremust.

FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

GLP1-RAd on inimese GLP-1 sünteetilised analoogid, mis struktuurilt sarnanevad suuresti loodusliku molekuliga. Neid peptiidmolekule on modifitseeritud nii, et nad oleksid resistentsemad GLP-1-t lagundava ensüümi dipeptidülpeptidaas-4 (DPP-4) toimetele (1). Selline muudatus annab ravimitele pikema poolväärtusaja ja püsiva plasmataseme.

Eestis kasutatavad pikatoimelised GLP1-RAd, nende poolväärtusajad ja manustamisviisid on toodud tabelis 1. Kuna tegemist on peptiididega, on kuni viimase ajani olnud kõik selle rühma ravimid süstitavad. Uusi-

Eesti Arst 2021;
100(10):565–570

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
14.07.2021
Avaldatud internetis:
25.10.2021

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 3. kursuse üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi sisekliinik,
³ Tartu Ülikooli patofüsioloogia osakond

Kirjavahetajaautor:
Marta Kotkas
marta.kotkas@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
2. tüüpi diabeet,
antidiabeetiline ravi,
glükagoonilaadne peptiid-1,
rasvumus

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

maks ravimiks on suukaudne semaglutiid, mida manustatakse kord päevas ja mille imendumine toimub maos. Suukaudseks manustamiseks on semaglutiid seotud absorptsiooni võimendajaga (*sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] carpylate*, SNAC), mis suurendab molekuli lipofiilsust ja aitab vältida varajast lagundamist (8). Kuna ravimi biosaadavus on suukaudsel manustamisel vähene (0,4–1%), on vaja kasutada mitu korda suuremat annust kui süstimiseks (9, 10).

Kõik süstitavad GLP-1 agoniste sisaldavad ravimid on eeltäidetud *pen*-süstlitel, mida saab vastavalt ravimile kasutada üks või mitu korda (2). Enamikku pikatoimelistest GLP1-RAdest manustatakse kord nädalas. Eranditeks on liraglutiid ja suukaudne semaglutiid, mida manustatakse iga päev. Kõik GLP1-RA-d elimineeritakse organismist neerude ja/või proteolüütilise lagundamise kaudu (11).

Ravi alustamine

Ravi alustamine pikatoimeliste GLP1-RAdega erineb ravimiti. Liraglutiidi, süstitavat semaglutiidi ja suukaudset semaglutiidi kasutatakse esimese kuu jooksul väikesemas annuses kui raviks tarvilik. See võimaldab vähendada kõrvaltoimete tekkimise sagedust. Pikatoimelise eksenatiidi ja dulaglutiidi puhul alustatakse kohe raviannusega (2). Lisades ravisse GLP1-RA, on vaja korrigeerida patsiendi raviskeemi, eemaldades sellest DPP-4 inhibiitorid ning vajaduse korral vähendada sulfonüüluurea-

preparaatide (SU) ja lühitoimelise insuliini annuseid (5).

Toimemehhanism ja efektiivsus

GLP1-RA peamise efekti diabeedi ravis annab otsene toime kõhunäärme beetarakkudes. Need ravimid stimuleerivad glükoositasemest sõltuvat insuliini vabanemist. Nii on insuliini vabanemist suurendav toime tugevam vere suurenenud glükoosisalduse puhul ja sisuliselt kaob, kui see on normaliseerunud (2, 3). Lisaks võivad GLP1-RA-d mõjutada kõhunäärme alfarakke, mao motoorikat, aga ka kesknärvisüsteemi, südame ja neerude funktsiooni (3). Pikatoimelistel GLP1-RA-del on söögiisu vähendav toime, mistõttu kaasneb raviga ka mõõdukas kaalukaotus (2).

Ravimite efektiivsus diabeedi ohje parandamisel on toodud tabelis 2. Nende ravimite toime katab kogu ööpäeva. Pikatoimelised GLP1-RA-d vähendavad tugevamalt söömisjärgset vere glükoosisaldust. Veresuhkru paastutaseme langus on tagasihoidlikum, jäädes keskmiselt 1,4 ja 1,8 mmol/l vahele (2, 12). Tegemist on väga tõhusate ravimitega, mis suudavad glükohemoglobiini taset vähendada 1–2% võrra (13). Otsestes võrdlusuuringutes on kõige tugevam efekt saavutatud süstitava semaglutiidiga (14). Dulaglutiidi kasutamist ja efektiivsust on uuritud ka suuremates annustes ning need on heaks kiitnud Euroopa Ravimiamet, kuid ravim pole veel Eestis saadaval (15). Efektiivsuselt on suukaudne semaglutiid võrreldav liraglutiidiga (9).

Tabel 1. Glükagoonilaadsete peptiid-1 retseptori agonistide (GLP1-RA) farmakoloogilised omadused (modifitseeritud allikast 2)

Ravim (selle firmanimetus)	Poolväärtusaeg	Manustamine	Annus
Süstitavad			
Liraglutiid (Victoza)	13 tundi	Üks kord päevas	Algannus 0,6 mg Raviannus 1,2–1,8 mg
Pikatoimeline eksenatiid (Bydureon)	4 tundi*	Üks kord nädalas	2 mg
Dulaglutiid (Trulicity)	5 päeva	Üks kord nädalas	Raviannus 1,5 mg Vajaduse korral 3,0 ja 4,5 mg**
Semaglutiid (Ozempic)	6 päeva	Üks kord nädalas	Algannus 0,25 mg Raviannus 0,5–1,0 mg
Suukaudsed			
Semaglutiid (Rybelsus)	6 päeva	Üks kord päevas	Algannus 3 mg Raviannus 7–14 mg

* Pika toimeaja aitab saavutada aeglane absorptsioon süstekohast.

** Dulaglutiidi 3 mg ja 4,5 mg annused ei ole veel Eestis saadaval.

Toime kehakaalule

Pikatoimeliste GLP1-RAde manustamine vähendab söögiisu ja seeläbi toidu tarbimist ning tekitab küllastus- ja täiskõhutunde. On täheldatud, et pikatoimelised GLP1-RAde mõjutavad ka patsiendi toiduvalikuid tervislikumate, energiasaemate toitude kasuks (16). Seetõttu kaasneb raviga mõõdukas kaalukaotus (keskmiselt 2–6 kg), mis on 2. tüüpi diabeedi patsientidel teretulnud (2). Suurim kaalukaotus, keskmiselt 6,5 kg, tekib süstitava semaglutiidi manustamisel (14). Kaalu langetav ja söögiisu pidurdav toime on tõenäoliselt seotud GLP1-RAde otsese toimega kesknärvisüsteemile ajuvatsakeste ümbruses, hüpotalamuses ja ajutüves (2). Ravi GLP1-RAga ei mõjuta lihasmassi, kehakaalu langus tekib vähenenud rasvkoe arvelt (16). Diabeediuringutes on kaalulangus aeglustunud 3–6 kuud pärast ravi alustamist ning pärast ravi katkestamist võivad patsiendid oma algsesse kehakaalu naasta (1).

Kasutus kaalu langetamiseks

Kehakaalu mõjutava toime tõttu on GLP1-RAde pakunud huvi ka kaalu langetavate ravimitena. On näidatud, et liraglutiidi suurema (3,0 mg) annuse ja 12 nädalat varem alustatud kalorivaese dieedi kombinatsiooniga on võimalik saavutada 56 nädala jooksul kaalulangus kuni 12,5 kg (kuni 8% kehakaalust), millest peamine osa (6,2%) saavutatakse liraglutiidi kasutamise ajal (17).

Nagu mainitud, mõjutavad GLP1-RAde tugevalt ka söögiisu ning toiduvalikuid. Liraglutiidi ja semaglutiidiga läbi viidud katsed viitavad, et oluliselt langeb tarbitud

toidu kaloraaž, kuid energia kulutamine oluliselt ei suurene. Liraglutiid vähendab rasvunud patsientidel tarbitud kaloraaži 16% ja semaglutiid 24% (17). Praegu on GLP1-RAdest ülekaalu näidustusel heakskiidu saanud liraglutiid (3 mg, Saxenda). Uuringutes semaglutiidi suurema annusega (2,4 mg kord nädalas) saavutati kehakaalu vähenemine keskmiselt 10–12% võrra.

Toimed südame- ja veresoonehaiguste tekkele

Alates USA Toidu- ja Raviameti (FDA) 2008. aasta nõudest on kõiki uusi 2. tüüpi diabeedi ravimeid uuritud ohutuse suhtes. Uuringute esmane liitumusnäitaja on olnud MACE (*major adverse cardiac events*), millesse on tavaliselt haaratud suurem SVHsse ning mittefataalsed müokardiinfarkt ja insuldid (22). Ükski uuritud GLP1-RAdest ei ole põhjustanud SVHde suuremat riski, vastupidi, mitmed ravimid on näidanud soodsat toimet haiguste ja/või surma ärahoidmisel. Ohutusuringute olulisemad tulemused (muutused SVH-riskis ja üldsuresuses) on toodud tabelis 3. Liraglutiid on statistiliselt oluliselt vähendanud nii üldsuresust kui ka SVH teket (23). Teised molekulid on vähendanud ühte neist või on muutus jäänud statistiliselt piiripealseks.

2019. aastal läbi viidud GLP1-RAde ohutusuringutel rajaneva metaanalüüsi tulemusel leiti, et need ravimid vähendavad kolme punkti MACE riski keskmiselt 12%, sealhulgas 12% SVH-suresust ja 9% mittefataalse müokardiinfarkti ning 16% mittefataalse insuldi riski. Lisaks vähenes 12% võrra üldsuresus (24). Ravipareemuse arv NNT (*number needed to treat*) – inimeste

Tabel 2. Pikatoimeliste glükagoonilaadsete peptiid-1 retseptori agonistide (GLP1-RA) efektiivsus glükohemoglobiini (HbA1c) ja kehakaalu langetamises. Väärtustes ei ole arvestatud platseeboefekti

Ravim ja annus	HbA1c algtase (%)	HbA1c taseme vähenemine (%)	Kehakaalu langus (kg)
Liraglutiid 1,8 mg (14, 18, 19)	8,0–8,4	1,1–1,5	3,1–3,6
Pikatoimeline ekstenatiid 2 mg (19)	8,5	1,3	2,7
Dulaglutiid 1,5 mg (18, 20) 4,5 mg (21)	8,1–8,2 8,6	1,4 1,8	2,9–3,0 4,6
Semaglutiid 1 mg (20)	8,2	1,8	6,5
Suukaudne semaglutiid 14 mg (14)	8,0	1,2	4,4

Tabel 3. Südame- ja veresoonkonnahaiguste riski komposiitnäitaja MACE (*major adverse cardiac events*) ja üldsuremuse muutus pikatoimeliste glükagoonilaadsete peptiid-1 retseptori agonistide (GLP1-RA) kasutamisel ravis

Ravim	MACE koguriski muutus*	Üldsuremuse muutus
Liraglutiid (23)	-13%	-15%
Pikatoimeline ekstenatiid (27)	-9% (p = 0,06)	-14%
Dulaglutiid (28)	-12%	-10% (p = 0,067)
Semaglutiid (29)	-26%	mitteoluline
Suukaudne semaglutiid (30)	mitteoluline	-49%
Metaanalüüs (24)	-12%	-12%

* Suremus südame-veresoonkonna haigustesse, mittefataalne müokardiinfarkt ning mittefataalne insult.

arv, kes peaksid saama uuritavat ravi (võrreldes kontrolliga), et takistada ühel korral soovimatu sündmuse (nt mitteparanemine, surm) tekkimist – oli keskmiselt 3,2aastase ravi korral ühe MACE juhtumi vältimiseks 75 ja ühe surma vältimiseks 113 (24). Raviparemuselt jäävad GLP1-RA alla SGLT-2 inhibiitoritele (13).

Kuna enamikku südame-veresoonkonna ohutuse uuringutesse on kaasatud vaid varasema SVHga või väga suure SVH-riskiga 2. tüüpi diabeediga patsiendid, on uutes juhistes soovitatud GLP1-RAde varast kasutamist just sellisel rühmal. Pikatoimeliste GLP1-RAde südame-veresoonkonda kaitsvaid toimeid ei saa veel kindlalt üle kanda 2. tüüpi diabeetikutele, kelle SVH-risk pole suur (2). Praegu ei ole veel selge, millest täpselt on GLP1-RAde kasulik toime SVH-riski vähendamisel tingitud. Hüpooteesidena on välja toodud mitmeid protsesse, nagu glükeemilise ohje paranemine, kehakaalu langus, insuliiniresistentsuse vähenemine, natriureesi suurenemine, triglütseriidide ja LDL-kolesterooli taseme ja süstoolse vererõhu langus, endoteeli funktsiooni para-

nemine, põletiku- ja ateroskleroosivastane toime (22, 25).

Pikatoimelistel GLP1-RAde on tuvastatud ka mõõdukas nefroprotektiivne toime, mis avaldub peamiselt makroalbuminuuria tekke vähenemisena (26).

KÕRVALTOIMED

Hüpoglükeemia

GLP1-RA ei põhjusta oma glükoosist sõltuva toimemehhanismi tõttu hüpoglükeemiat. Kasutades GLP1-RAde koos hüpoglükeemiat põhjustava ravimiga (SU, lühitoimeline insuliin), võib hüpoglükeemia risk suurened (31). Seetõttu on GLP1-RA lisamisel ravile mõttekas vähendada SU ja lühitoimelise insuliini annust (5).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Väga sagedased on seedetrakti kõrvaltoimed, mis ilmnevad 6–27%-l patsientidest ja on peamine ravi katkestamise põhjus (2, 31). Olulisemate kõrvaltoimete sagedus on toodud tabelis 4. Sagedasemad kõrvaltoimed, nagu iiveldus, oksendamine ja kõhu-

Tabel 4. Peamised pikatoimeliste glükagoonilaadsete peptiid-1 retseptori agonistide (GLP1-RA) kõrvaltoimed ning nende esinemise sagedus

Ravim	liveldus	Oksendamine	Kõhulahtisus	Kõhukinnisus
Liraglutiid 1,8 mg (18)	18%	8%	12%	6%
Pikatoimeline ekstenatiid 2 mg (31)	27%	11%	16%	10%
Dulaglutiid 1,5 mg (21,31) 4,5 mg (21)	14% 17%	6% 10%	8% 12%	4% 4%
Semaglutiid 1 mg (29)	22%	15%	18%	10%
Suukaudne semaglutiid 14 mg (14)	19%	8%	15%	8%

lahtisus, esinevad suuresti ravi alustades või annust suurendades. Need on enamasti lühiaegsed ning taanduvad ravi jätkates spontaanselt (31). On viidatud, et iiveldust ja oksendamist kutsuvad esile ravimi otsene mõju kesknärvisüsteemile (*area postrema*) ning episoodid on ajaliselt seotud ravimi maksimaalse kontsentratsiooni saavutamisega veres (2). Üldiselt on pikatoimelised GLP1-RAd võrreldes lühitoimelistega seotud vähem iivelduse ja oksendamisega ning rohkem kõhulahtisusega (1).

Pikatoimeliste GLP1-RAde seedetraktiga seotud kõrvaltoimed mõjutavad oluliselt ravisoostumust. Ohutusuuringutes loobusid nende tõttu ravimi kasutamisest 4,5–13,2% patsientidest (2).

VASTUNÄIDUSTUSED

GLP-1 analoogide kasutamist soovitatakse vältida patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit. Ägeda pankreatiidi sümptomite avaldumisel tuleb ravi kohe katkestada (2, 5).

GLP1-RAsid ei tohiks manustada patsientidele, kellel on suurem geneetiline risk haigestuda medullaarsesse kilpnäärmevähki, kuna kilpnäärme C-rakud kannavad GLP-1 retseptorit (2). GLP1-RAd ei soovitata kasutada lõppstaadiumis neerupuudulikkuse korral ja seedetrakti motoorika raskete häiretega patsientidel (31, 32).

KOKKUVÕTTEKS

GLP1-RAd on efektiivsed ja ohutud 2. tüüpi diabeedi ravimid. GLP1-RAde mitmete vooruste tõttu võib ennustada, et tulevikus nende kasutamine sageneb.

SUMMARY

Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Marta Kotkas¹, Vallo Volke^{2,3}

The use of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RAs) in the management of type 2 diabetes is on the rise. Right now, available drugs in Estonia are liraglutide, long acting exenatide (exenatide LAR), dulaglutide and semaglutide. Although most GLP1-RAs are used as subcutaneous injections, also a novel oral version of semaglutide is available. GLP1-

RAs need to be administered once daily (liraglutide and oral semaglutide) or once weekly. Their advantage is a strong effect in lowering postprandial blood glucose levels, glycated haemoglobin (HbA1c) levels and body weight. Cardiovascular safety trials have also identified their positive effects in preventing cardiovascular events and all-cause mortality, which is why they are considered to be preferable treatment for patients with existing cardiovascular disease. The main adverse effects associated with GLP1-RAs are nausea, vomiting and diarrhoea. The gastrointestinal adverse effects usually subside with prolonged treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Nauck MA, Meier JJ. Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019;181:R211–34.
2. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metabol* 2021;46:101102.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–705.
4. Juus E, Volke V, Roosimaa M, Lutsar K, Lukka M, Kiivet R-A. GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH33. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, 2017:1–85.
5. Ambos A, Raie E, Kiudma T, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravi juhend 2016. *Eesti Arst* 2016;95:465–73.
6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221–8.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
8. Twarog C, Fattah S, Heade J, Maher S, Fattal E, Brayden DJ. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (c10). *Pharmaceutics* 2019;11:78.
9. Anderson SL, Beutel TR, Trujillo JM. Oral semaglutide in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020;34:78–89.
10. FDA C. Highlights of prescribing information for Oral Semaglutide (Rybelsus). Kasutatud 24.03.21. [www.fda.gov/medwatch].
11. Smits MM, van Raalte DH, Tonneijck L, Muskiet MHA, Kramer MHH, Cahen DL. GLP-1 based therapies: Clinical implications for gastroenterologists. *Gut* 2016;65:702–11.
12. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017;19:216–27.
13. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
14. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet* 2019;394:39–50.
15. Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2048–57.
16. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, et al. GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones, and regional body fat stores in adults with obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1552–63.
17. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol* 2019;10:1–32.
18. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Department of Internal Medicine, University of Tartu, Estonia,
³ Department of Pathophysiology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Marta Kotkas
 marta.kotkas@kliinikum.ee

Keywords:
 type 2 diabetes, glucagon-like peptide 1, antidiabetic drugs, obesity

- with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349–57.
19. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *The Lancet* 2013;381:117–24.
 20. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabet Endocrinol* 2018;6:275–86.
 21. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 2021;44:765–73.
 22. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, Leontsinis I, Tousoulis D, Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. Vol. 60, *Hellenic J Cardiol* 2019;60:347–51.
 23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bulletin* 2016;54:311–22.
 24. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabet Endocrinol* 2019;7:776–85.
 25. Li Y, Rosenblit PD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus: is it a class effect? *Curr Cardiol Rep* 2018;20:113–46.
 26. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020;33:965–75.
 27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2017;377:1228–39.
 28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394:121–30.
 29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016;375:1834–44.
 30. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2019;381:841–51.
 31. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Clin Phar Ther* 2020;45:43–60.
 32. Kleinaki Z, Kapnisi S, Theodorelou-Charitou S-A, Nikas IP, Paschou SA. Type 2 diabetes mellitus management in patients with chronic kidney disease: an update. *Hormones* 2020;19:467–76.