Kardioprotektivni učinci antihiperglikemijskih lijekova

Vinković, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:980409

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ines Vinković

Kardioprotektivni učinci antihiperglikemijskih lijekova

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Rebro, pod vodstvom prof. dr. sc. Martine Lovrić Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

AKS – akutni koronarni sindrom

AMPK – AMP-activated protein kinase

ATP – adenozin trifosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

CANTATA-SU – Canagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride

CANVAS – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CARMELINA – The Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin

CAROLINA – Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes)

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

DMT1 – dijabetes melitus tip 1

DMT2 – dijabetes melitus tip 2

DPP4 – dipeptidil peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4*)

DECLARE-TIMI 58 – Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) - Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 58

EASEL – Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World

ELIXA – Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

EMPA-REG OUTCOME – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

EXAMINE - Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care

EXSCEL – Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering

FIGHT – Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment

GLP-1 – glukagonu slični peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide-1)*

HbA1c – Glikozilirani hemoglobin A1c

HF – zatajenje srca (engl. *heart failure)*

HR – omjer rizika (engl. *hazard ratio*)

LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

LIVE – The Effect of Liraglutide on Left Ventricular Function in Chronic Heart Failure Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus

LVEF – frakcija izbacivanja lijevog ventrikla (engl. *left ventricular ejection fraction)*

LVMI – indeks mase lijeve klijetke (engl. left ventricular mass index)

MACE – veliki kardiovaskularni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*)

MET-REMODEL – Metformin and Its Effects on Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients With Coronary Artery Disease

MK-3102-018 – Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Omarigliptin (MK-3102) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus

SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR) –Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53

SGLT2 – natrij-glukoza kotransporter 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*)

SUSTAIN-6 – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes

After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide

TECOS - Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

4. ŠEĆERNA BOLEST 2

4.1 Prevalencija i mortalitet 2

4.2 Tipovi šećerne bolesti 3

4.2.1 Dijabetes melitus tip 1 3

4.2.2 Inzulinska neosjetljivost (rezistencija) 4

4.2.3 Dijabetes melitus tip 2 4

4.2.4 Gestacijski dijabetes melitus 4

4.3 Komplikacije šećerne bolesti tip 2 5

5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 5

5.1 Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 7

5.1.1 Alogliptin 8

5.1.2 Saxagliptin 9

5.1.3 Sitagliptin 9

5.1.4 Linagliptin 9

5.1.5 Omarigliptin 9

5.2 Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 10

5.2.1 Dapagliflozin 12

5.2.2 Empagliflozin 12

5.2.3 Kanagliflozin 13

5.2.4 Ertugliflozin 14

5.6 Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1 15

5.6.1 Liraglutid 15

5.6.2 Semaglutid 15

5.6.3 Exenatid 16

5.6.4 Lixisenatid 16

6. UTJECAJ ANTIHIPERGLIKEMIJSKIH LIJEKOVA NA ZATAJENJE SRCA 17

6.1 Metformin i zatajenje srca 17

6.2 Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1 i zatajenje srca 18

6.3 Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 i zatajenje srca..... 20
7. ZAKLJUČAK..... 22
8. ZAHVALE..... 23
9. LITERATURA..... 24
10. ŽIVOTOPIS 28

1. SAŽETAK

KARDIOPROTEKTIVNI UČINCI ANTIHIPERGLIKEMIJSKIH LIJEKOVA

Ines Vinković

Šećerna bolest posljednjih desetljeća pokazuje sve veću globalnu prevalenciju. Uz hipertenziju i hiperlipidemiju, šećerna bolest je vodeći čimbenik za kardiovaskularni rizik. Budući da velik dio volesnika s kardiovaskularnim bolestima ima i šećernu bolest, antihiperglikemijski lijekovi ne bi smjeli imati štetan utjecaj na nijedan kardiovaskularni ishod. Kako je kod starije generacije nekih antihiperglikemijskih lijekova uočen negativan kardiovaskularni ishod, došlo je do potrebe uvođenja novih lijekova, uz zahtjev da se za svaki novi lijek, osim djelotvornosti na snižavanje glukoze u plazmi, ispita kardiovaskularna sigurnost. Započeto je puno kliničkih ispitivanja o kardiovaskularnim ishodima, neke od njih su već završene dok su druge još u tijeku. Ta klinička ispitivanja istražuju utjecaj inhibitora dipeptidil peptidaze 4, inhibitora natrij-glukoza kotransportera 2 i agonista receptora glukagonu sličnog peptida-1 te prema do sada objavljenim rezultatima pobuđuju veliki optimizam. Najveća prednost se daje inhibitorima natrij-glukoza kotransportera 2 jer su u istraživanjima pokazali najuvjerljiviju kardiovaskularnu korist. Posebno mjesto zauzimaju bolesnici sa šećernom bolesti i zatajivanjem srca s obzirom na to da gotovo polovica bolesnika sa zatajenjem srca ima i šećernu bolest. Nakon što je došlo do spoznaje da bi inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 mogli protektivno djelovati na ishod zatajenja srca u bolesnika sa šećernom bolesti, postavilo se pitanje mogu li sličan ishod imati i u bolesnika bez šećerne bolesti te biti prvi lijekovi koji bi istovremeno djelovali na zatajenje srca s reduciranom i očuvanom frakcijom izbacivanja. Kliničke studije su upravo u završnoj fazi, a sve dok konačni podaci nisu dostupni, preporuka liječenja pacijenata sa šećernom bolesti i zatajenjem srca sa specifičnim antihiperglikemijskim lijekovima trebala bi se izbjegavati, dok optimalno liječenje treba ovisiti o individualnim karakteristikama bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tip 2, liječenje šećerne bolesti, kardiovaskularni ishodi

2. SUMMARY

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATIONS

Ines Vinković

The global prevalence of diabetes mellitus in recent decades has been increasing. Along with hypertension and hyperlipidemia, diabetes is a leading factor for cardiovascular risk. Since many patients with cardiovascular diseases have diabetes, antihyperglycemic drugs should not have a damaging effect on any cardiovascular outcome. Negative cardiovascular outcomes were observed with the older generation of some antihyperglycemic drugs, and there was a need for the development of new antidiabetic agents. In addition to the efficacy of lowering plasma glucose, cardiovascular safety measurements were mandatory for each new drug. Some clinical trials that investigate cardiovascular benefit of antidiabetic drugs on cardiovascular system are already completed while the others are still ongoing. Mentioned clinical trials investigate the effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and, according to the results published so far, give great optimism. The highest benefit is given to SGLT-2 inhibitors because they showed the highest cardiovascular benefit in clinical trials. Special attention was given to patients with diabetes mellitus and heart failure, considering that almost half of the patients with heart failure have diabetes mellitus. The results of these experiments showed that SGLT-2 inhibitors act protectively on the outcome of heart failure in patients with diabetes mellitus. A subject of further experiments could be the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on patients with heart failure without diabetes. In theory, SGLT-2 inhibitors could also be the first medications with beneficial outcomes in heart failure with reduced and in heart failure with preserved ejection fraction. Clinical trials are now in final stages, and until their completion, treating patients with diabetes mellitus and heart failure with specific antihyperglycemic drugs, should be avoided. Optimal treatment should depend on the individual characteristics of the patient.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, treatment of diabetes mellitus, cardiovascular outcomes

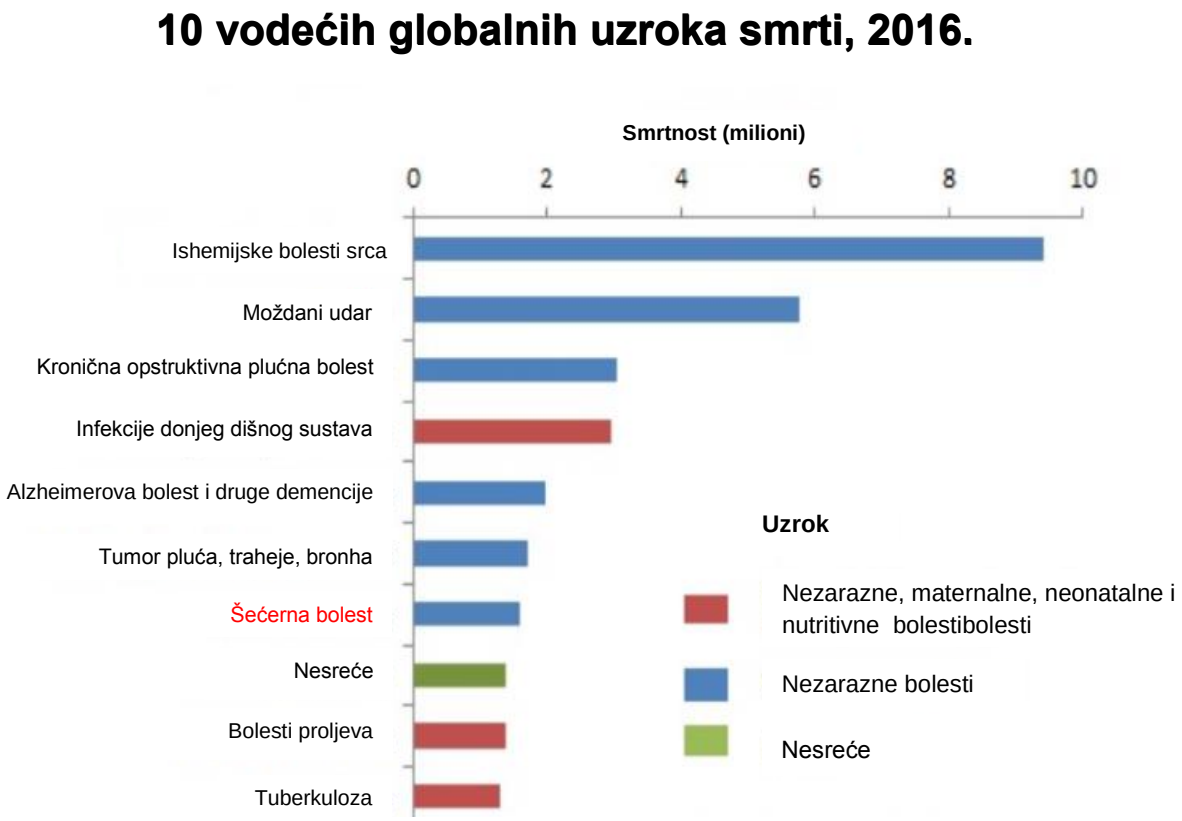
3. UVOD

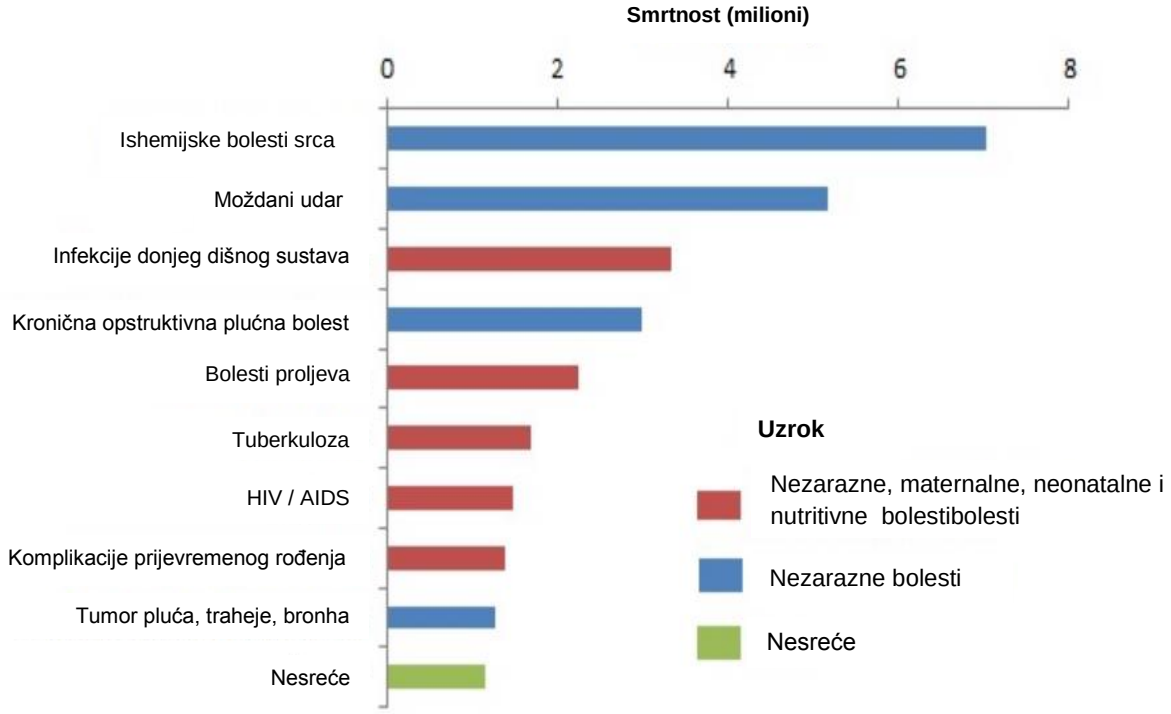
U normalnim uvjetima ugljikohidrati su najvažniji izvor energije za metaboličke potrebe organizma. Glukoza je glavni energijski izvor za mozak te je jedino uz metabolizam glukoze moguće skladno korištenje masnih kiselina i ketonskih tijela. Koncentracija glukoze u plazmi zdravih ljudi kreće se unutar uskih granica od 3,5 do 5,5 mmol/L, a ovisi o ravnoteži procesa koji omogućuju njezin ulazak i nestajanje iz krvotoka. Poremećaj ravnoteže tih procesa povećava ili smanjuje koncentraciju glukoze u plazmi. Iako se većina tkiva u nedostatku glukoze može koristiti drugim izvorima za namicanje energije, mozak, eritrociti, mrežnica i zametni epitel koriste se isključivo glukozom. Šećerna bolest (*lat. diabetes mellitus*) je kronična bolest koja se javlja kada je razina šećera, odnosno glukoze u plazmi previsoka (1). Prema smjernicama Američkog dijabetičkog društva *(engl. American Diabetes Association, ADA)* šećerna bolest je definirana kao nalaz glukoze natašte veći ili jednak 7,0 mmol/L, ili kao nalaz oralnog testa za toleranciju na glukozu (OGTT test) veći ili jednak 11,1 mmol/L, ili kao nalaz glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) veći ili jednak 6,5%, ili u bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, slučajni nalaz glukoze u plazma veći ili jednak 11,1 mmol/L (2). Inzulin, hormon koji izlučuje endokrini dio žlijezde gušterače, pomaže da glukoza iz hrane uđe u stanice i koristi se za energiju. Najizrazitije djelovanje inzulina na metabolizam ugljikohidrata je hipoglikemički učinak. Taj učinak nastaje djelovanjem inzulina na ubrzanje prijenosa glukoze kroz membrane stanica tkiva osjetljivih na inzulin, te poticanjem glikogeneze u jetri i mišićima i poticanjem lipogeneze u jetri i u masnom tkivu. Manjak inzulina ili izostanak njegova učinka imat će suprotne metaboličke posljedice. Smanjeno iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima i povećana proizvodnja u jetri zbog povećane glikogenolize i aktivirane glukoneogeneze povećat će koncentraciju glukoze u krvi. Biološki učinak inzulina ne ovisi samo o njegovoj normalnoj sintezi i lučenju nego i o drugim čimbenicima. Postoje stanja s normalnom ili čak povećanom koncentracijom cirkulirajućeg hormona uz istodobne znakove manjka njegova učinka. Tijekom vremena, prevelika količina glukoze u krvi, može uzrokovati zdravstvene probleme, osobito na živcima, krvnim žilama, bubrezima, očima (1).

4. ŠEĆERNA BOLEST

4.1 Prevalencija i mortalitet

Globalna prevalencija šećerne bolesti u odraslih raste tijekom posljednjih desetljeća. U 2015. godini procijenjeno je da je 415 milijuna ljudi imalo dijabetes u dobi od 20 do 79 godina, što je u postotcima 8.8%. Do 2040. godine se predviđa da će broj osoba s dijabetesom porasti na 642 milijuna (10.4%) (3). Dijabetes je glavni uzrok sljepoće, zatajenja bubrega, srčanog udara, moždanog udara i amputacije donjih ekstremiteta. Procijenjeno je da je 1,6 milijuna smrtnih slučajeva u 2016. godini bilo izravno uzrokovano dijabetesom, za razliku od 2000. godine kada je ta brojka bila manja od 1 milijun smrtnih slučajeva. Još dodatnih 2,2 milijuna smrtnih slučajeva pripisano je visokoj razini glukozi u krvi u 2012. godini (4). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je dijabetes bio sedmi vodeći uzrok smrti u 2016. godini (Slika 1) (5).





***Slika 1**. Vodeći globalni uzroci smrti u 2016. i 2000. godini. Prema Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), 2018., pristupljeno 26.4.2019., dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death* (5)

4.2 Tipovi šećerne bolesti

4.2.1 Dijabetes melitus tip 1

Dijabetes melitus tip 1 (DMT1) je poligenetska bolest koja nastaje zbog imunološki posredovanog uništavanja β stanica gušterače koje proizvode inzulin. Iako se DMT1 može dijagnosticirati u bilo kojoj dobi, to je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djetinjstvu. Vrh pojavnosti je između 5 i 7 godina starosti te na početku puberteta. Dok većina autoimunih poremećaja nerazmjerno više zahvaća žene, DMT1 je nešto češći kod dječaka i muškaraca. Učestalost dijabetesa melitusa tip 1 u svijetu raste već nekoliko desetljeća te bi se globalna incidencija mogla udvostručiti tijekom sljedećeg desetljeća. Terapija je subkutana primjena inzulina (6).

4.2.2 Inzulinska neosjetljivost (rezistencija)

Inzulinska rezistencija obuhvaća različite poremećaje koji uzrokuju smanjeni biološki učinak inzulina. Očituju se kao smanjena osjetljivost ili kao smanjeni odgovor na inzulin. Kad se radi o smanjenoj osjetljivosti na inzulin, maksimalan se učinak može postići primjenom znatno većih koncentracija inzulina od normalnih. Kad se maksimalan učinak inzulina ne može postići ni najvećim koncentracijama, govorimo o smanjenom odgovoru na inzulin. Mehanizmi koji dovode do inzulinske neosjetljivosti mogu se svrstati u dvije skupine: pojava i djelovanje inzulinskih antagonista i oštećenje ciljnih tkiva. Hormonske antagoniste čine hormon rasta, glukokortikoidi, katekolamini i glukagon čije je djelovanje na metabolizam ugljikohidrata suprotno djelovanju inzulina. Kod oštećenja ciljnih tkiva dolazi do oštećenja inzulinskih receptora i postreceptorskih oštećenja. Postreceptorsko oštećenje poremećaj je ciljnih tkiva u kojem izostane biološki učinak inzulina, premda je vezivanje za receptor normalno (1).

4.2.3 Dijabetes melitus tip 2

U podlozi šećerne bolesti tip 2 (DMT2) je neravnoteža između smanjene osjetljivosti tkiva na inzulinsko djelovanje i smanjene sposobnosti β-stanica da luče dostatno inzulin. Do poremećaja dolazi međudjelovanjem nasljednih sklonosti i štetnih čimbenika iz okoliša. Za razvoj smanjene osjetljivosti tkiva na djelovanje inzulina posebno su važni prehrana i način života koji dovode do pretilosti. Pretilost smanjuje tkivnu osjetljivost na inzulin i izaziva hiperinzulinemiju, pa je stoga važan čimbenik u razvoju DMT2. Smanjena osjetljivost tkiva na inzulinsko djelovanje povećava proizvodnju glukoze u jetri i smanjuje utrošak glukoze u tkivima. Istodobno β-stanice nisu sposobne dostatno povećati proizvodnju inzulina da bi kompenzirale smanjenu tkivnu osjetljivost na inzulin pa nastaje hiperglikemija uz hiperinzulinemiju u početnom razdoblju bolesti. Hiperinzulinemija smanjuje broj receptora za inzulin i učinkovitost postreceptorskih mehanizama. Tako se sve više smanjuje osjetljivost tkiva na inzulin. Istodobno hiperglikemija i drugi štetni čimbenici te povećano lučenje inzulina oštećuju i iscrpljuju β-stanice, pa se lučenje inzulina smanjuje. S vremenom bolest napreduje i prelazi u razdoblje hiperglikemije s hipoinzulinemijom (1).

4.2.4 Gestacijski dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes melitus definira se kao bilo koji stupanj hiperglikemije koji se prvi put javi tijekom trudnoće. Nosi veliki rizik za razvoj šećerne bolesti tip 2 za majku i

dijete kasnije u životu. Gestacijski dijabetes melitus je također povezan s kardiovaskularnim čimbenicima rizika kao što su abnormalnosti lipida i povišen arterijski tlak te može rezultirati kasnijim razvojem kardiovaskularnih bolesti i metaboličkim sindromom (7).

4.3 Komplikacije šećerne bolesti tip 2

Komplikacije šećerne bolesti mogu biti akutne i kronične. Akutne komplikacije su dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (8). Kronične komplikacije mogu biti mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije su dijabetička nefropatija, dijabetička neuropatija i dijabetička retinopatija (9). Šećerna bolest tip 2 glavni je čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. Postoji čvrsta povezanost između dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Prema statistici najmanje 68% ljudi u dobi od 65 godina ili stariji s dijabetesom umire od nekog oblika srčane bolesti, a 16% umire od moždanog udara (10). Zbog navedenih komplikacija, pacijenti s DMT2 moraju biti pod stalnim nadzorom i adekvatno liječeni.

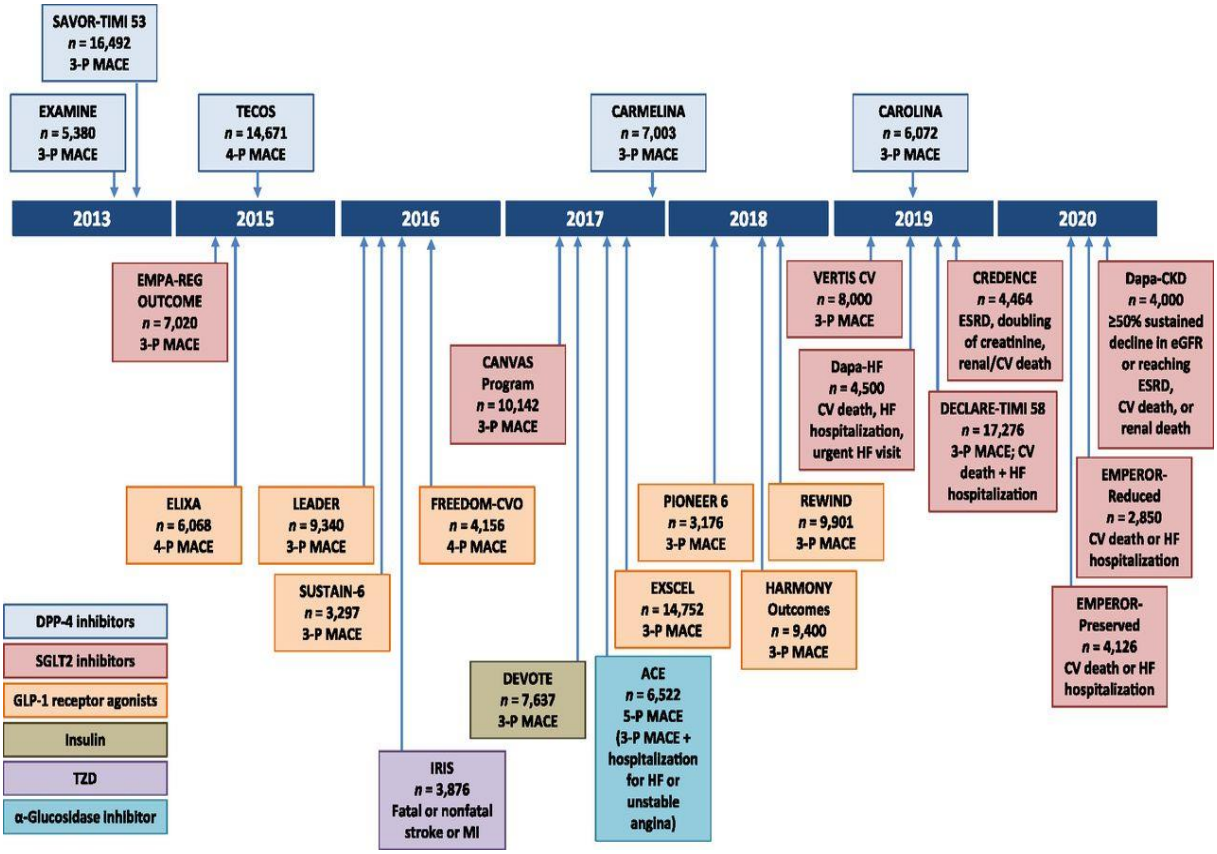
5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Dijabetes melitus tip 2 uz odgovarajuće liječenje može biti dobro kontrolirana bolest. Svako liječenje započinje promjenom životnih navika koje su temeljna i vrlo važna sastavnica u liječenju DMT2. Promjena životnih navika uključuje u prvom redu fizičku aktivnost i dijetetski režim prehrane te izbjegavanje pušenja i konzumiranje alkoholnih pića. Kada ove metode nisu dovoljne, pomoću lijekova je moguće smanjiti komplikacije šećerne bolesti. Upravo zbog brojnih komplikacija koje nastaju posljedično, a mogu biti i po život opasne, vrlo je bitno bolest adekvatno tretirati te razinu glukoze stalno držati unutar referentnih granica (HbA1c < 6,5 %). Danas postoji mnogo antihiperglikemijskih lijekova na tržištu, a izbor lijeka za svakog pacijenta bi trebao biti individualan prema općim karakteristikama samog pacijenta.

Bigvanidi (metformin), sulfonilureja, inhibitori glukozidaza (akarboza) i glitazoni bili su standardna terapija korištena za ovaj poremećaj sve do 2005. godine kada su postali dostupni inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4, DPP4*), inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2*) i

agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide-1, GLP-1*) (11). Osim što smanjuju razinu glukoze u plazmi, njihova važnost leži u činjenici da nemaju štetan učinak na kardiovaskularni sustav, a neki od njih djeluju i protektivno. S obzirom na veliku učestalost kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s dijabetesom melitusom tip 2, stav medicinskih stručnjaka je da se moraju razvijati lijekovi koji bi reducirali kardiovaskularni rizik u takvih pacijenata.

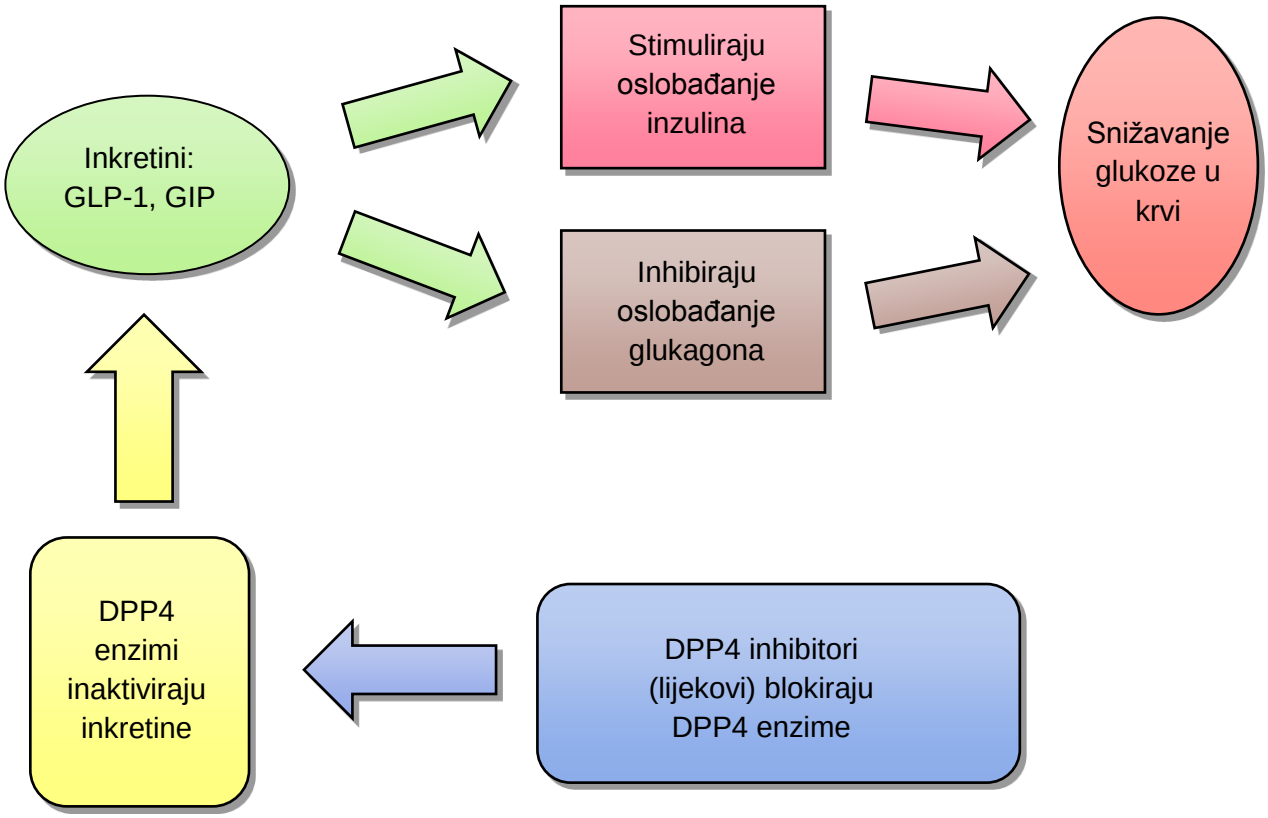
Od strane organizacija *Food* and Drug *Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) donijeta je odluka da se svaki novi lijek na tržištu mora testirati na kardiovaskularnu sigurnost. U tijeku je puno studija koje ispituju kardiovaskularnu sigurnost, a neke od njih već su objavile svoje prve rezultate. U nastavku slijedi prikaz pojedinih lijekova i kliničkih ispitivanja (Slika 2).



Slika 2. *Pregled završenih studija i studija u tijeku o kardiovaskularnom ishodu pacijenata liječenih antihiperglikemijskim lijekovima. Prema Cefalu et al, Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum, 2018., pristupljeno: 22.05.2019., dostupno na: http://care.diabetesjournals.org/content/41/1/14 (12)*

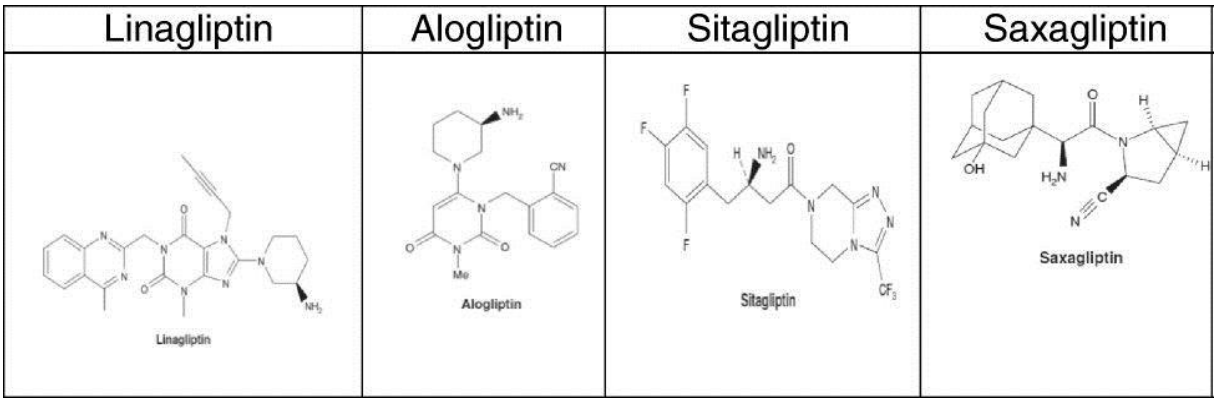
5.1 Inhibitori dipeptidil peptidaze 4

Gastrointestinalni hormoni, inkretini, važni su posrednici u normalnoj funkciji regulacije glikemije. Glavni inkretinski hormoni uključeni u homeostazu glukoze, glukagonu slični peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide-1, GLP-1*) i ovisan o glukozi inzulinotropni polipeptid (GIP), pomažu modulirati razinu glukoze u plazmi putem učinka na izlučivanje inzulina i glukagona tako da stimuliraju oslobađanje inzulina, a inhibiraju oslobađanje glukagona što oboje dovodi do smanjenja glukoze u plazmi. DPP4 enzimi inaktiviraju inkretine i tako posredno smanjuju izlučivanje inzulina. Poznavanjem ovog mehanizma intrinzične regulacije glikemije, otvorila se nova mogućnost liječenja šećerne bolesti inhibitorima DPP4 enzima, što posljedično dovodi do pojačanog otpuštanja inzulina (Slika 3) (13).



Slika 3. *Mehanizam djelovanja DPP4 enzima i inkretina na inzulin, pristupljeno: 05.05.2019., dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Incretin (14)*

Nakon što su se pojavili, inhibitori DPP-4 enzima kao nova klasa antihiperglikemijskih lijekova, uskoro su dobili mjesto u paradigmi liječenja DMT2 kao lijek druge linije za oralnu terapiju prema smjernicama *American Diabetes Association* (ADA) iz 2016. godine (15). Brojne studije su promatrale učinak pojedinih DPP4 inhibitora na kardiovaskularni sustav. Slika 4 prikazuje strukturne formule DPP4 inhibitora.



Slika 4. *Strukturne formule DPP4 inhibitora: Linagliptin, Alogliptin, Sitagliptin, Saxagliptin. Prema Guedes i sur., pristupljeno: 27.05.2019., dostupno na: https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-5-25 (16)*

5.1.1 Alogliptin

EXAMINE (2013. godina) je studija kardiovaskularnih ishoda DPP4 inhibitora, alogliptina, u bolesnika s DMT2 i nedavno preboljelim akutnim koronarnim sindromom (AKS). U randomiziranoj 1:1, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji, primarni ishod je bio smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar. 5380 muškaraca i žena s DMT2 i AKS-om je praćeno prosječno 3,3 godine. Rezultati su pokazali da su stope velikih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major adverse cardiovascular events*, MACE) podjednake u pacijenata koji su primali alogliptin i onih koji su primali placebo (17). U podanalizi ispitivanja je promatran utjecaj alogliptina na hospitalizaciju zbog zatajenja srca (engl. *heart failure, HF*) u dijabetičara koji su nedavno preboljeli AKS. Među pacijentima koji su primali alogliptin i placebo nije bilo razlike u povećanoj ili smanjenoj hospitalizaciji zbog HF. Alogliptin nije bio superiorniji ni u jednom slučaju, ali nema ni štetan utjecaj na kardiovaskularne ishode (18).

5.1.2 Saxagliptin

SAVOR-TIMI 53 (2013. godina) studija je koja je istraživala kardiovaskularnu sigurnost saxagliptina. Randomizirano je 16492 bolesnika s DMT2 koji su bili izloženi kardiovaskularnom riziku da bi primali saxagliptin ili placebo i praćeni su prosječno 2,1 godinu. Saxagliptin nije povećao, a ni smanjio incidenciju ishemijskih događaja, ali je stopa hospitalizacije zbog zatajenja srca bila povećana. Iako saxagliptin poboljšava kontrolu glikemije, potrebni su drugi pristupi za smanjenje kardiovaskularnog rizika u bolesnika s dijabetesom (19).

5.1.3 Sitagliptin

U TECOS (2015. godina) randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji, ukupan broj pacijenata u istraživanju je bio 14671, a postojećoj terapiji za dijabetes i za bolesti kardiovaskularnog sustava dodan je sitagliptin ili placebo. Medijan praćenja je bio 3 godine. Među bolesnicima s DMT2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti, dodavanje sitagliptina u uobičajenu terapiju nije povećalo ni smanjilo rizik od MACE, hospitalizacije zbog HF ili drugih štetnih događaja (20).

5.1.4 Linagliptin

Pacijenti s DMT2 i velikim kardiovaskularnim i bubrežnim rizikom (reducirana bubrežna filtracija ili mikro/makroalbuminurija), randomizirani su u CARMELINA studiji (2018. godina) za primanje 5 mg linagliptina (n=3494) ili placeba (n=3485) jednom dnevno koji su dodani uobičajenoj terapiji i praćeni u prosjeku 2,2 godine. Primarni ishod bio je vrijeme do prve pojave smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. Nije bilo razlike u primarnom ishodu između grupa koje su primale linagliptin i placebo (12,4% vs 12,1%) (21). Linagliptin ne utječe ni na povećan rizik za hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili pridonosi učestalosti zatajenja srca, bilo da se radi o pacijentima sa ili bez otprije dijagnosticiranim zatajenjem srca (22). U tijeku je još jedna studija, CAROLINA, najveća studija do sad koja uspoređuje DPP4 inhibitore sa sulfonilurejom (glimepiridom), te će pružiti važne dodatne dokaze o dugoročnoj sigurnosti tih agenasa u šećernoj bolesti (23).

5.1.5 Omarigliptin

Omarigliptin je oralni DPP-4 inhibitor za liječenje DMT2 s poluživotom koji omogućuje doziranje jednom tjedno. MK-3102-018 (2017. godina) je studija koja je istraživala

kardiovaskularnu sigurnost navedenog lijeka. Randomizirana, dvostruko slijepa studija obuhvaćala je 4202 bolesnika s DMT2 i utvrđenom kardiovaskularnom bolesti koji su primali omarigliptin od 25 mg jednom tjedno ili placebo uz njihovu postojeću terapiju za DMT2. Kardiovaskularni ishodi koji su se pratili bili su: MACE, smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar te hospitalizacija zbog HF. Medijan praćenja je bio 1,8 godina. Omarigliptin nije povećao kardiovaskularni rizik ili broj hospitalizacija zbog HF i općenito se dobro podnosio (24).

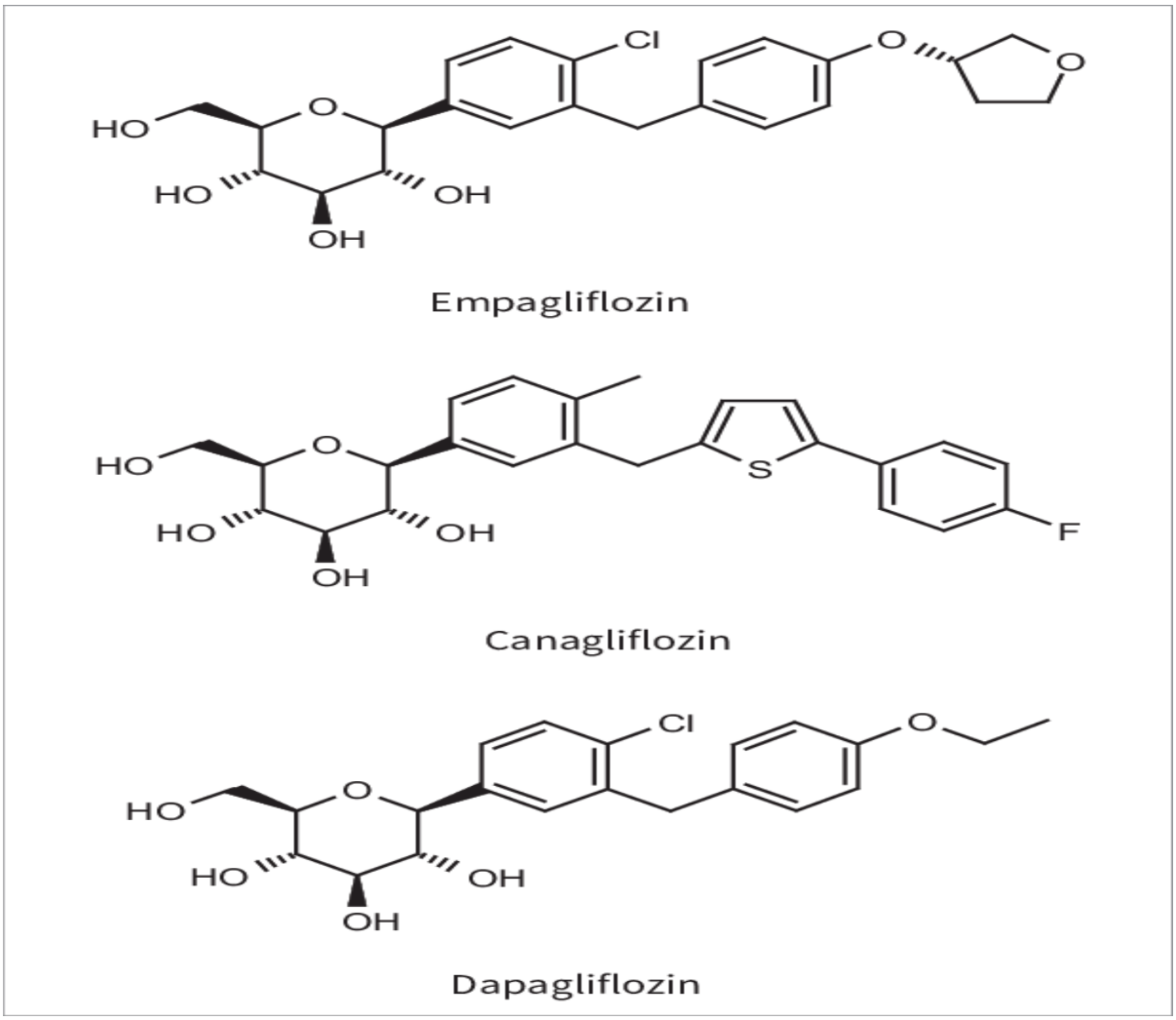
5.2 Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2

Intenzivna glikemijska kontrola je poboljšala biljege za kardiovaskularni rizik kod pacijenata s DMT2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom, ali nije bilo značajnog smanjenja rizika za MACE, nefatalni moždani udar ili infarkt miokarda i smrt od kardiovaskularnih uzroka (25). Potreba za efikasnijim kardioprotektivnim lijekovima je bila prisutna i dalje.

Budući da je glukoza polarni spoj, njezina topljivost i transportabilnost se događaju preko specijaliziranih transportera glukoze u tkivu. Takvi transporteri su prisutni u bubrežnim tubulima, tankom crijevu, mozgu i perifernim tkivima. U prijenos su uključene dvije obitelji gena - natrij-glukoza kotransporteri (SGLTs), kao aktivan prijenos i olakšani transporteri glukoze (engl. *glucose transporter, GLUTs*), kao pasivan prijenos. SGLT2 reapsorbira gotovo 90% glukoze koja se filtrira pomoću glomerula i minimalno je izražen u drugim stanicama, a SGLT1 resorbira ostatak. Prema tome, inhibicija SGLT2 transportera je gotovo specifična za bubrege. SGLT2 inhibitori imaju učinke neovisne o inzulinu. Pretklinički podaci ukazuju da ovi spojevi induciraju gubitak tjelesne težine i smanjuju krvni tlak kroz procese koji se razlikuju od onih koji su uključeni u smanjenje razine glukoze u plazmi. U eksperimentalnim modelima neliječenog DMT2 povećana je proksimalna tubularna resorpcija natrija, te u distalne dijelove nefrona i jukstaglomerularni aparat dolazi manje natrija. Prema tome, prenešen signal je smanjeni volumen plazme, što dovodi do povećanog intraglomerularnog tlaka i, konačno, hiperfiltracije, zajedno s povećanjem krvnog tlaka. SGLT2 inhibitori mijenjaju ove promjene blokiranjem proksimalne tubularne resorpcije natrija, što rezultira negativnom ravnotežom natrija, smanjenjem volumena plazme i

smanjenjem arterijskog tlaka. Stoga inhibitori SGLT2 mijenjaju intrarenalnu hemodinamiku (25). SGLT2 inhibitori također imaju tendenciju smanjenja tjelesne težine, a prema nekim istraživanjima smanjuju lipide i razinu mokraćne kiseline te smanjuju oksidativni stres. U Sjedinjenim Američkim Državama, tri SGLT 2 inhibitora (kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin) su odobrena od strane Uprave za hranu i lijekove (FDA) za liječenje dijabetesa melitusa tip 2 (25).

Slika 5 prikazuje kemijsku strukturu SGLT2 inhibitora.



Slika 5. *Kemijska struktura SGLT 2 inhibitora: Empagliflozin, Kanagliflozin, Dapagliflozin; prema Steven G Chrysant, pristupljeno: 27.05.2019., dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/315972082_Promising_cardiovascular_and_blood_pressure_effects_of_the_SGLT2_inhibitors_A_new_class_of_antidiabetic_drugs (26)*

5.2.1 Dapagliflozin

Dapagliflozin smanjuje reapsorpciju glukoze inhibicijom SGLT2 transportera u proksimalnom tubulu bubrega, čime se povećava glukoza u mokraći te dolazi do izlučivanja i smanjenja razine glukoze u plazmi (8). Istraživanje DECLARE-TIMI 58 (2019. godina) je randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebo kontrolirano istraživanje u bolesnika s DMT2 i ustanovljenim aterosklerotskim promjenama (ishemijska bolest srca, ishemijska cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest) ili višestrukim čimbenicima rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (hipertenzija, pušenje, povišene razine lipida). Studija je uključivala 17160 pacijenata starijih od 40 godina, a medijan praćenja je bio 4,2 godine. Pacijenti su bili podijeljeni 1:1, polovica je primala 10 mg dapagliflozina jedanput dnevno, a druga polovica placebo. Terapija dapagliflozinom nije pokazala više ili niže stope MACE u odnosu na placebo, ali je pokazala niži omjer rizika za kardiovaskularnu smrt ili hospitalizaciju zbog HF (HR=0,83; 95% CI 0,73 – 0,95; P=0,005). Od nuspojava treba izdvojiti dijabetičku ketoacidozu koja je bila češća u pacijenata s dapagliflozinom u odnosu na placebo grupu, kao i povećanu stopu genitalnih infekcija (27).

5.2.2 Empagliflozin

Slično istraživanje je ono koje je provela velika studija EMPA-REG OUTCOME (2015. godina) u kojem su pacijenti bili podijeljeni 1:1:1. Svi su imali utvrđenu kardiovaskularnu bolest i nisu primali lijekove za snižavanje glukoze najmanje 12 tjedana prije početka studije. Nasumičnim odabirom, pacijenti su primali 10 mg ili 25 mg empagliflozina ili placebo jednom dnevno. Primarni ishodi koji su se promatrali bili su smrt od kardiovaskularnih uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. Sekundarni ishod je bio hospitalizacija zbog nestabilne angine. U studiju je uključeno 7020 pacijenata, a medijan vremena promatranja je bio 3,1 godina. Nije bilo značajne razlike između skupina u stopama infarkta miokarda ili moždanog udara, ali je u skupini empagliflozina bila značajno niža stopa smrti od kardiovaskularnih uzroka (3,7% nasuprot 5,9% u placebo skupini; 38% smanjenje relativnog rizika), hospitalizacija zbog HF (2,7% i 4,1%; 35% smanjenje relativnog rizika) i smrti zbog bilo kojeg uzroka (5,7% odnosno 8,3%, 32% smanjenje relativnog rizika). Nije bilo značajne razlike između skupina u sekundarnom ishodu. Među bolesnicima koji su primali empagliflozin došlo je do povećane stope infekcija genitalija (28). Unatoč

trenutnoj medicinskoj skrbi, bolesnici s bolestima bubrega imaju povećani rizik od kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti. Izlučivanje glukoze u mokraći s empagliflozinom smanjuje se s opadanjem funkcije bubrega, što dovodi do manjeg smanjenja glukoze u plazmi u bolesnika s bubrežnom bolesti. Iz tih razloga, ova studija je promatrala i učinke empagliflozina na kliničke ishode u bolesnika s DMT2, utvrđenim kardiovaskularnim bolestima i kroničnim bubrežnim bolestima. Analizirana je kardiovaskularna smrt, hospitalizacija zbog HF, hospitalizacija zbog bilo koje uzroka i smrtnost od svih uzroka. U bolesnika s prevladavajućim bubrežnim bolestima, empagliflozin je smanjio rizik od kardiovaskularne smrti za 29% u usporedbi s placebom, rizik od smrtnosti od svih uzroka za 24%, rizik od hospitalizacije zbog HF za 39% i rizik od hospitalizacije zbog bilo kojeg uzroka za 19% (29).

5.2.3 Kanagliflozin

CANVAS studija (2017. godina) proučavala je lijek kanagliflozin. Kanagliflozin je također SGLT2 inhibitor, koji smanjuje glikemiju, krvni tlak, tjelesnu težinu i albuminuriju kod osoba s dijabetesom. U studiju je uključeno ukupno 10142 bolesnika s DMT2 i visokim kardiovaskularnim rizikom. Pacijenti su nasumično podijeljeni za primanje kanagliflozina ili placeba. Istraživanje je prosječno trajalo 3,6 godina. Prosječna starost pacijenata je bila 63,3 godine, 35,8% je bilo žena, a prosječno trajanje dijabetesa 13,5 godina, dok je 65,6% pacijenata imalo kardiovaskularnu bolest u anamnezi. Primarni ishod bio je smrt od kardiovaskularnih uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. Stopa primarnog ishoda bila je niža kod kanagliflozina u usporedbi s placebom (26,9 prema 31,5; HR=0,86; 95% CI 0,75 - 0,97). Rezultati su pokazali moguću korist kanagliflozina u odnosu na progresiju albuminurije (HR=0,73; 95% CI 0,67 – 0,79). Uočen je povećan rizika od amputacije u pacijenata koji su primali kanagliflozin. Amputacije su bile prvenstveno na razini nožnog prsta ili metatarzalne kosti (30).

Djelotvornost i sigurnost kanagliflozina u usporedbi s glimepiridom (sulfonilureja) u bolesnika s DMT2 koji su nedovoljno kontrolirani metforminom proučavala je studija CANTATA-SU (2013. godina). U istraživanju je sudjelovalo 1452 pacijenta koji su bili randomizirano podijeljeni 1:1:1 da primaju 100 mg ili 300 mg kanagliflozina ili glimepirid. Veća doza kanagliflozina učinkovitija je u redukciji HbA1c, dok je niža doza podjednaka s glimepiridom. Kanagliflozin povoljnije utječe na smanjenje tjelesne težine

za razliku od glimepirida, ali ima veću učestalost gljivičnih infekcija spolnih organa (31).

CANDLE je ispitivanje o sigurnosti kanagliflozina u bolesnika s DMT2 i kroničnim zatajenjem srca. 250 pacijenata je podijeljeno 1:1 te je pola primalo kanagliflozin, a pola glimepirid. Kanagliflozin se nije pokazao inferiorniji s obzirom na preparat sulfonilureje (32).

5.2.4 Ertugliflozin

Istraživanje u kojem je sudjelovao ukupno 621 sudionik je randomizirana 1:1:1 (placebo, ertugliflozin 5 ili 15 mg). Ertugliflozin, dodan metforminu u bolesnika s neadekvatno kontroliranim dijabetesom, poboljšao je kontrolu glikemije, smanjio tjelesnu težinu i krvni tlak, ali je povećao učestalost genitalnih infekcija (33).

EASEL je populacijska kohorta u kojoj je provedeno istraživanje o učinkovitosti SGLT2 inhibitora. Studija je uključivala dvije usporedne skupine: nove korisnike SGLT2 inhibitora (uključeni lijekovi: kanagliflozin, empagliflozin i dapagliflozin) ili nove korisnike ne-SGLT2 inhibitora (DPP-4 inhibitori, agonisti GLP-1 receptora, tiazolidindioni, sulfonilureje, inzulin i drugi antihiperglikemijski lijekovi). 25258 pacijenata je praćeno u prosjeku 1,6 godina. U usporedbi s pacijentima koji nisu primali SGLT2 inhibitore, pacijenti na terapiji SGLT2 inhibitorima imali su manju stopu smrtnosti od svih uzroka i manji broj hospitalizacija zbog HF (1,73 prema 3,01 događaja na 100 osoba-godina; HR=0,57; 95% CI 0,50 – 0,65) i manje MACE (2,31 prema 3,45 događaja na 100 osoba-godina; HR 0,67, 95% CI 0,60 – 0,75). Međutim, imali su dvostruko veći rizik amputacije donjih ekstremiteta ispod koljena, ali ostaje nejasno da li se rizik amputacije donjih ekstremiteta ispod koljena proteže u cijelom razredu lijekova, jer nije bilo moguće napraviti usporedbe između pojedinačnih lijekova. CANVAS studija je već ranije izvijestila o povećanoj stopi amputacije kod kanagliflozina (34).

Velika meta-analiza s pet studija i 351476 uključenih bolesnika, također je potvrdila već ranije spomenute rezultate. SGLT2 inhibitori značajno smanjuju rizik od MACE (HR=0,80; 95% CI, 0,69 – 0,92; P=0,002), smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (HR=0,67; 95% CI 0,54 – 0,84; P <0,001), kardiovaskularnu smrtnost (HR=0,77; 95% CI 0,60 –

0,98; P=0,03), nefatalni infarkt miokarda (HR=0,86; 95% CI 0,76 – 0,98; P=0,02), hospitalizacija zbog HF (HR=0,62; 95% CI 0,55 – 0,69; P<0,001) i progresiju albuminurije (HR=0,68; 95% CI 0,58 – 0,81; P<0,001). Nije pronađena značajna razlika u nefatalnom moždanom udaru (35).

5.6 Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1

Terapija agonistima receptora GLP-1 zahtijeva subkutanu primjenu lijeka kako bi se izbjegla degradacija gastrointestinalnim enzimima. S obzirom na to da djeluju kao i inhibitori DPP4 enzima, potičući oslobađanje inzulina, često su s njima uspoređivani. Oboje imaju nisku incidenciju hipoglikemija, a agonisti receptora GLP-1 su superiorniji u kontroli glikemije i snižavanju tjelesne težine (36).

5.6.1 Liraglutid

Liraglutid je agonist receptora GLP-1 koji se primjenjuje subkutano. U LEADER-ovom (2015. godina) dvostruko slijepom ispitivanju, nasumično su određeni bolesnici s DMT2 i visokim kardiovaskularnim rizikom za primanje liraglutida ili placeba. Primarni ishod u analizi bio je smrt od kardiovaskularnog uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. Randomizirano je ukupno 9340 bolesnika. Medijan praćenja je bio 3,8 godina. Primarni ishod pojavio se u značajno manjem broju bolesnika koji su primali liraglutid (13,0%) za razliku od placebo skupine (14,9%; HR=0,87; 95% CI 0,78 – 0,97). Manje je bolesnika umrlo od kardiovaskularnih uzroka u grupi liraglutida (4,7%) nego u placebo skupini (6,0%; HR=0,78; 95% CI 0,66 – 0,93; P=0,007). Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka bila je niža u grupi liraglutida (8,2%) nego u placebo skupini (9,6%; HR=0,85; 95% CI 0,74 – 0,97; P=0,02). Stope nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara i hospitalizacije zbog HF nisu bile značajno niže u grupi liraglutida za razliku od placebo skupine. Najčešće nuspojave su bile povezane s gastrointestinalnim sustavom, dok je učestalost pankreatitisa bila je neznatno niža u grupi liraglutida nego u placebo skupini (37).

5.6.2 Semaglutid

U SUSTAIN-6 (2016. godina) studiji koja je ispitivala semaglutid, nasumično su raspoređena 3297 bolesnika s DMT2 koji su primali jednom tjedno subkutano semaglutid (0,5 mg ili 1,0 mg) ili placebo tijekom dvije godine. Prosječna dob bolesnika

bila je 64 godine, 39% su bile žene, a prosječno trajanje dijabetesa 14 godina. Primarni ishod je bila smrt od kardiovaskularnog uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. 83,0% ispitanika je imalo utvrđene kardiovaskularne bolesti, kronične bolesti bubrega ili oboje. Smanjenje ishoda bilo je slično kod obje doze semaglutida. Primarni ishod pojavio se u 108 od 1648 bolesnika (6,6%) u skupini sa semaglutidom i 146 od 1649 bolesnika (8,9%) u placebo skupini. Nefatalni infarkt miokarda pojavio se u 2,9% bolesnika koji su primali semaglutid i 3,9% onih koji su primali placebo (HR=0,74; 95% CI 0,51 – 1,08; P=0,12); nefatalni moždani udar pojavio se u 1,6% odnosno 2,7% ispitanika (HR=0,61; 95% CI 0,38 – 0,99; P=0,04). Stope smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka bile su slične u obje ispitivane skupine. Stope nove ili pogoršane nefropatije bile su niže u skupini koja je primala semaglutid, ali stope komplikacija retinopatije (krvarenje u staklastom tijelu, sljepoća) bile su značajno više (HR=1,76; 95% CI 1,11 – 2,78; P=0,02). Od nuspojava se izdvajaju one povezane s gastrointestinalnim sustavom. Akutni pankreatitis se pojavio u 9 bolesnika u semaglutidnoj skupini i u 12 bolesnika u placebo skupini (38).

5.6.3 Exenatid

Studija EXSCEL (2018. godina) je promatrala učinak lijeka exenatida na kardiovaskularni sustav. Exenatid je odobren za liječenje DMT2 jer smanjuje razinu glukoze u plazmi i izaziva umjereno smanjenje tjelesne težine, krvnog tlaka i razine lipida, ali se također pokazalo da povećava frekvenciju srca. Pacijenti s DMT2, sa ili bez prethodne kardiovaskularne bolesti, nasumično su određeni da primaju subkutanu injekciju exenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg ili odgovarajući placebo jednom tjedno. Primarni ishod je bio smrt od kardiovaskularnih uzroka, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. U istraživanju je sudjelovalo 14752 bolesnika (od kojih je 73,1% imalo prethodnu kardiovaskularnu bolest), a praćeni su prosječno 3,2 godine. Primarni ishod dogodio se u 839 bolesnika (11,4%) u skupini exenatida i u 905 bolesnika (12,2%) u placebo skupini (HR=0,91, 95% CI 0,83 – 1,00). Učestalost MACE nije se značajno razlikovala između dviju ispitivanih grupa (39).

5.6.4 Lixisenatid

ELIXA (2015. godina) je studija koja je proučavala kardiovaskularni ishod lixisenatida u usporedbi s placebom u pacijenata koji su nedugo preboljeli infarkt miokarda. 6068 pacijenata koji su bili podvrgnuti randomizaciji praćeni su tijekom medijana od 2

godine. Primarni ishod praćenja i ovdje je bila kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili hospitalizacije zbog nestabilne angine, a zamijećen je u 406 bolesnika (13,4%) u skupini koja je primala lixisenatid i kod 399 (13,2%) u skupini koja je primala placebo. Lixisenatid nije bio povezan s većom stopom ozbiljnih nuspojava ili teške hipoglikemije, pankreatitisa, neoplazmi pankreasa ili alergijskih reakcija u odnosu na placebo. Dodavanje lixisenatida u uobičajenu njegu nije značajno promijenilo stopu MACE ili drugih ozbiljnih štetnih događaja (40).

6. UTJECAJ ANTIHIPERGLIKEMIJSKIH LIJEKOVA NA ZATAJENJE SRCA

Bolesnici s dijabetesom imaju 2 puta veći rizik za nastanak zatajenja srca. Prema nedavno objavljenim podacima 44% bolesnika hospitaliziranih zbog zatajenja srca ima dijabetes melitus tip 2. S obzirom da je u početku kliničkih istraživanja koja su provedena na lijekovima za DMT2, zatajenje srca bilo isključeno kao kardiovaskularni ishod koji se promatrao u takvim istraživanjima, tek je kasnije bilo uočeno da neki od tih lijekova (tiazolidindioni – pioglitazon i rosiglitazon, te DPP-4 inhibitori) povisuju učestalost hospitalizacije zbog HF (41). Brojne studije su proučavale da li dobro kontrolirana razina glukoze u plazmi uz adekvatne lijekove korelira sa smanjenjem stope zatajenja srca. Zaključak je bio da intenzivno snižavanje glukoze ne smanjuje, a u nekim slučajevima čak povećava rizik za zatajenje srca. Ipak, za neke je lijekove već ranije dokazano da imaju povoljan učinak na zatajenje srca (metformin, SGLT inhibitori, određeni GLP-1 agonisti). Ove dvije tvrdnje navele su na razmišljanje da možda postoji izravni ili neizravni mehanizam koji bi mogao povezati sadašnju antihiperglikemijsku terapiju s remodeliranjem lijevog ventrikla, a da je neovisan o učinku regulacije glukoze u krvi (42).

6.1 Metformin i zatajenje srca

Pacijenti s DMT2 na metforminu imaju 36% manji rizik od smrtnosti od bilo kojeg uzroka i 39% manji rizik od infarkta miokarda u usporedbi s pacijentima na drugoj antihiperglikemijskoj terapiji. Smanjenje rizika je veće pri terapiji metforminom nego s inzulinom ili derivatima sulfonilureje, unatoč tome što su pacijenti postigli sličnu

kontrolu glikemije (43). Druge analize su potvrdile superiornost metformina nad drugim antihiperglikemijskim lijekovima u bolesnika s dijabetesom i zatajenjem srca (44). Mehanizam kardioprotektivnog djelovanja metformina nije potpuno poznat. Smatra se da metformin aktivira AMPK (*AMP-activated protein kinase*), a aktivacija AMPK inhibira mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) i potiskuje sintezu proteina, što može inhibirati hipertrofiju srca (45). DMT2 je povezan sa smanjenim iskorištenjem glukoze u miokardu i povećanim iskorištenjem masnih kiselina. Metformin može djelomično povećati iskorištenje glukoze u miokardu aktiviranjem AMPK ili povećanjem osjetljivosti miokarda na inzulin. U studiji koja je ispitivala utjecaj metformina na funkciju miokarda i metabolizam u ljudi s dijabetesom, metformin je umjereno smanjio iskorištavanje masnih kiselina u miokardu, ali nije utjecao na iskorištenje glukoze (42).

MET-REMODEL studija je koja je testirala hipotezu da metformin može povratiti hipertrofiju lijeve klijetke (engl. *left ventricular hypertrophy, LVH*) u bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (engl. *coronary artery disease CAD*), s rezistencijom na inzulin i/ili predijabetesom. 68 pacijenata bez dijabetesa randomizirano je da prima metformin (2000 mg) ili placebo tijekom 12 mjeseci. Primarni ishod je bio promjena u masi lijeve klijetke indeksirane prema visini (engl. *left ventricular mass index, LVMI*), koja je procijenjena pomoću magnetske rezonancije. Liječenje metforminom značajno je smanjilo LVMI u usporedbi s placebo skupinom (apsolutna srednja razlika -1,37; 95% CI -2,63 – -0,12; P=0,033). Premda je studija značajno potvrdila hipotezu, potrebna su daljnja klinička istraživanja kardiovaskularnih ishoda u pacijenata bez dijabetesa koji uzimaju metformin na većem uzorku. Dva takva istraživanja su u tijeku, VA IMPACT studija (engl. *Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes*) i GLINT (engl. *Glucose Lowering in Non-diabetic hyperglycaemia Trial*) (46).

6.2 Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1 i zatajenje srca

U normalnim uvjetima, masne kiseline predstavljaju dominantno gorivo za stvaranje ATP-a od strane srčanih miocita. Kod patološke srčane hipertrofije, promjene u transkripcijskim faktorima i kofaktorima smanjuju oksidaciju masnih kiselina pomoću reguliranja gena uključenih u transport masnih kiselina i iskorištavanje što rezultira povećanim oslanjanjem na metabolizam glukoze. Međutim, kako HF nastavlja

napredovati, miokard postaje rezistentan na inzulin, što ograničava unos vitalno potrebne glukoze pomoću transportera za glukozu kroz membranu. Neto rezultat ovih metaboličkih poremećaja je značajno oštećenje metabolizma masnih kiselina i glukoze tako da srce postaje supstratno ograničeno. Važno je naglasiti da se inzulinska rezistencija miokarda opaža i kod dijabetičara i kod nedijabetičara. Primjena egzogenog agonista GLP-1 receptora kao kontinuirane infuzije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 uzrokuje impresivno povećanje inzulinske osjetljivosti u skeletnim mišićima i masnom tkivu, uz značajno poboljšanje unosa glukoze posredstvom inzulina. Agonisti GLP-1 receptora također potiču povećani unos glukoze u ciljna tkiva putem mehanizama neovisnih o povećanju cirkulirajućeg inzulina. Receptori za agoniste GLP-1 identificirani su u ljudskom miokardu, čime je miokard identificiran kao izravni cilj za GLP-1 djelovanje. Nedavne studije pokazuju da GLP-1 za receptorsko vezanje aktivira adenilat ciklazu i fosforilira (aktivira) cAMP-ovisnu protein kinazu (AMPK). S druge strane, aktivirani AMPK pojačava signalizaciju ovisnu o inzulinu, povećava unos glukoze i osigurava druga kardioprotektivna djelovanja. Kako mitohondrijska disfunkcija doprinosi defektima u iskorištavanju supstrata u HF, važno je da agonisti GLP-1 receptora poboljšaju mitohondrijsku funkciju in vitro i smanje mitohondrijski oksidativni stres i oštećenja unutar srca pacijenata sa šećernom bolesti tip 2. Ova opažanja podržavaju agoniste GLP-1 receptora kao potencijalni farmakološki modulator za poboljšanje metabolizma miokardne glukoze (47).

Randomizirana klinička studija FIGHT je proučavala učinke liraglutida u pacijenata s naprednim srčanim popuštanjem. Nažalost, nije uspjela dokazati prednost liraglutida koji je pokazao iste značajke na ukupan promatrani ishod (vrijeme do pojave smrtnog ishoda, vrijeme do rehospitalizacije zbog HF) kao i placebo (47).

Do sličnog zaključka je došla i LIVE studija koja je ispitivala učinke 24-tjednog liječenja liraglutidom u odnosu na placebo na funkciju lijeve klijetke kod stabilnih bolesnika s kroničnim zatajenjem srca sa smanjenim LVEF-om sa i bez dijabetesa melitusa tip 2. Liraglutid nije utjecao na sistoličku funkciju lijeve klijetke u usporedbi s placebom (48). Metaanaliza randomiziranih i opservacijskih ispitivanja potvrdila je zaključak da agonisti GLP-1 receptora ne povećavaju rizik od HF ili hospitalizacije zbog HF u bolesnika s DMT2 (49). Iz navedenog slijedi da agonisti GLP-1 receptora ne pogoršavaju funkciju miokarda i ne doprinose zatajenju srca. Izbjegavanje terapije

agonistima GLP-1 receptora ne može se izričito preporučiti, ali je svakako potreban oprez i pričekati na druga istraživanja prije nego li ih se stavi na listu za upotrebu u pacijenata s HF (50).

6.3 Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 i zatajenje srca

SGLT2 inhibitori predstavljaju prvu klasu terapijskih sredstava za snižavanje glukoze koja gotovo sigurno reducira rizik od srčanog popuštanja u DMT2. Potencijalni mehanizmi koji su predloženi uključuju povećanu natriurezu, smanjenje krvnog tlaka, zaštitu bubrega i skroman učinak na povećanje ketona koji cirkuliraju, što bi moglo poboljšati energetiku miokarda. Sva dosad provedena ispitivanja o SGLT2 inhibitorima prvenstveno su osmišljena za procjenu kardiovaskularne sigurnosti. Ispitivanja koja istražuju utjecaj ovih lijekova na zatajenje srca, u pacijenata sa i bez dijabetesa, tek su u tijeku. Bez obzira na to, rezultati nedavnih kardiovaskularnih ishoda već su utjecali na kliničke smjernice koje preporučuju uporabu SGLT2 inhibitora u suboptimalno kontroliranih bolesnika sa šećernom bolesti s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti ili s postojećim zatajenjem srca (42).

CVD-REAL kohortna studija je uspoređivala broj hospitalizacija zbog zatajenja srca i smrt zbog bilo kojeg uzroka kod pacijenata s novouvedenom terapijom bilo kojim SGLT 2 inhibitorom naspram drugih lijekova korištenih za snižavanje glukoze u 6 zemalja kako bi se utvrdilo jesu li prednosti viđene u kliničkim istraživanjima prisutne i u stvarnoj praksi. Zemlje koje su sudjelovale i iz čijih registara su izvađeni podaci su: Sjedinjene Američke Države, Norveška, Danska, Švedska, Njemačka i Ujedinjeno Kraljevstvo. U istraživanje je uključeno 309056 pacijenata koji su primali ili SGLT 2 inhibitore ili neki drugi antihipertenzivni lijek (154528 pacijenata u svakoj tretiranoj skupini). SGLT 2 inhibitori korišteni u istraživanju su bili kanagliflozin (53%), dapagliflozin (42%) i empagliflozin (5%). Osnovne karakteristike lijekova su uravnotežene između skupina. Bio je 961 slučaj hospitalizacije zbog HF tijekom 190164 osobna-godina praćenja. Od 215622 pacijenta u Sjedinjenim Američkim Državama, Norveškoj, Danskoj, Švedskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu, smrtnih slučajeva je bilo 1334 (nedostaju podaci za Njemačku), a hospitalizacija zbog HF ili smrt u 1983 pacijenata (stopa incidencije 1,38 / 100 osoba-godine). Korištenje SGLT 2 inhibitora, u usporedbi s drugim lijekovima, povezano je s nižim stopama hospitalizacije zbog HF i nižom stopom smrtnosti, bez

značajne heterogenosti među zemljama. Prema tome, SGLT2 inhibitori, superiorniji su u usporedbi s drugim lijekovima za snižavanje glukoze (51).

Američka udruga za dijabetes i Europska udruga za proučavanje dijabetesa (engl. *The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*) nedavno su objavili konsenzus izvješće u kojem se preporučuje da se, nakon intervencija u životnom stilu i metformina, pacijenti s dijabetesom tip 2 i zatajenjem srca trebaju prvenstveno liječiti SGLT2 inhibitorima, a ako to nije moguće (npr. netolerancija ili nedovoljno procijenjena brzine glomerularne filtracije), treba koristiti agoniste GLP-1 receptora (52).

S donošenjem preuranjenih zaključaka o korisnosti SGLT2 inhibitora treba biti oprezan. U kliničkim studijama do sada je objavljeno malo informacija o frakciji izbacivanja lijeve klijetke, klasi New York Heart Association (NYHA), natriuretskim peptidima i uzroku srčanog popuštanja, što su ključni podaci koji osiguravaju da su pacijenti doista imali srčano popuštanje te jesu li imali popuštanje sa smanjenom ili očuvanom frakcijom izbacivanja. Ovaj nedostatak detalja je bitan jer je dobro utvrđeno da je korist od farmakoterapije različita u HF s očuvanom frakcijom izbacivanja u odnosu na onu sa smanjenom te bi jednaka terapija svim pacijentima neke pacijente izlagala nepotrebno povećanom trošku, nuspojavama, a potencijalno čak i šteti.

Optimizam da je prevencija zatajenja srca SGLT2 inhibitorima moguća te da su SGLT2 inhibitori prva vrsta lijekova koja poboljšava ishode u svim vrstama zatajenja srca, neovisno o funkciji lijeve klijetke, je velik. Uskoro će biti dostupni konačni podaci u tom pogledu, a prvi od velikih ishoda ispitivanja očekuju se već ove godine. Ove studije bi trebale odgovoriti na još uvijek neriješeno pitanje hoće li SGLT2 inhibitori biti djelotvorni u liječenju zatajenja srca te koji tip zatajenja. Široko prihvaćanje preporuka za korištenje tih lijekova u bolesnika s DMT2 koji imaju zatajenje srca ne samo da može biti preuranjeno, nego može također ugroziti završetak i vjernost podataka tih studija. Sve dok konačni podaci nisu dostupni, preporuka liječenja pacijenata s dijabetesom i zatajenjem srca sa specifičnim antihiperglikemijskim lijekovima trebala bi se izbjegavati (50).

7. ZAKLJUČAK

Pregledom kliničkih ispitivanja koja su promatrala kardiovaskularne ishode u pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 liječenih novijim generacijama antihiperglikemijskih lijekova, osim što se potvrdila kardiovaskularna sigurnost tih lijekova, neki od njih čak djeluju obećavajuće u pogledu novih načina liječenja pojedinih kardiovaskularnih bolesti. U prvom redu, najveća prednost se daje SGLT2 inhibitorima. Prema istraživanjima smanjuju MACE, rizik smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka te bilo kojeg uzroka, hospitalizaciju zbog zatajenja srca, a povoljno djeluju i na pacijente sa zatajenjem bubrega. Ohrabrujuće je njihovo protektivno djelovanje u pacijenata sa zatajenjem srca jer nude novu mogućnost za liječenje takvih pacijenata, a posebno veseli činjenica da bi jednako mogli djelovati u pacijenata sa i bez šećerne bolesti. Agonisti GLP-1 receptora također pokazuju povoljan učinak u kardiovaskularnim ishodima kao što su smrtnost od kardiovaskularnih uzroka te smrtnost zbog bilo kojeg uzroka, no usprkos velikim očekivanjima, agonisti GLP-1 receptora nisu uspjeli opravdati pretklinička istraživanja koja su predvidjela njihovu korist u liječenju zatajenja srca. U kliničkim studijama pokazivali su jednak ishod kao i placebo. DPP4 inhibitori nisu se pokazali superiornijima u odnosu na placebo u kliničkim ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda, a neki su čak povezani s povećanim rizikom za hospitalizaciju zbog zatajenja srca te se oni ne preporučuju u bolesnika s dijabetesom melitusom tip 2 i kardiovaskularnim rizikom. Još jednom valja naglasiti da unatoč obećavajućim rezultatima kliničkih ispitivanja koja su do sada objavljena, treba postojati veliki oprez kada se pripisuju antihiperglikemijski lijekovi u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima te pričekati konačne rezultate koji će s većom sigurnošću potvrditi ili demantirati dosadašnje spoznaje.

8. ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Martini Lovrić Benčić koja je svojom pristupačnošću i stručnošću najviše pomogla u stvaranju ovog rada.

Najveće hvala pripada mojim roditeljima koji su mi omogućili ovaj studij, bili uz mene u svakom trenutku mog studiranja pružajući mi podršku i motivaciju, bratu na svim savjetima te bakama i djedu koji su vjerovali u mene.

Zahvaljujem kolegama na pomoći i suradnji oko pripreme ispita te na svim divnim uspomenama koje smo stvorili tijekom ovih 6 godina.

Posebno hvala mojim prijateljima zbog kojih će studentski dani ostati u najljepšem sjećanju.

Na kraju zahvaljujem i svima koji su na bilo koji način sudjelovali u mojoj medicinskoj edukaciji te onima koji će to činiti i u budućnosti.

9. LITERATURA

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija, knjiga prva., 7. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb; 2011. p. 882–91.

2. IDF - International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Diabetes India and Jaslok Hospital President-Elect International Diabetes Federation. 2016. 2016–17 p.

3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2017;128:40–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024

4. World Health Organization. Diabetes. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

5. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

6. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet [Internet]. 2014;383(9911):69–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7

7. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. World J Diabetes. 2017;8(12):489–511.

8. Loewen SL HL. Complications of diabetes: acute and chronic. Nurse Pr Forum [Internet]. :2(3):181-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1840972

9. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D EM. Complications of Diabetes 2016. J Diabetes Res [Internet]. 2016; Available from: https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/6989453/

10. American Heart Association. Cardiovascular Disease and Diabetes. Available from: https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease--diabetes

11. Tuch BE. Clinical use of GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors. Pancreatology. 2016;16(1):8–9.

12. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where Do We Go From Here? Ref lections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2018;41(1):14–31.

13. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2007;23(4):919–31.

14. Clinical Cases IK. Action of GLP-1 and DPP-4 inhibitors. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Incretins_and_DPP_4_inhibitors.svg

15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. Clin Diabetes [Internet]. 2016;34:3. Available from: http://clinical.diabetesjournals.org/content/34/1/3

16. Paniago Guedes E, Hohl A, Gomes de Melo T, Lauand F, Linagliptin: Farmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment., Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):1–7.

17. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;3;369(14)

18. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067–76.

19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;3;369(14):1317-26.

20. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232–42.

21. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(1):69–79.

22. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. Circulation. 2019;139(3):351–61.

23. Santamarina M, Carlson CJ. Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):1–10.

24. Gantz I, Chen M, Suryawanshi S, Ntabadde C, Shah S, O'Neill EA, et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):1–12.

25. Ingelfinger JR RC. Cardiovascular Risk and Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2015;373:2178-2179. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1512602

26. Steven G Chrysant. Promising cardiovascular and blood pressure effects of the SGLT2 inhibitors: A new class of antidiabetic drugs. Drugs of today [Internet]. 2017;53(3):191. Available from: https://www.researchgate.net/publication/315972082_Promising_cardiovascular_and_blood_pressure_effects_of_the_SGLT2_inhibitors_A_new_class_of_antidiabetic_drugs

27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–57.

28. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.

Zeitschrift fur Gefassmedizin. 2016;13(1):17–8.

29. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. Circulation. 2018;137(2):119–29.

30. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. Postgrad Med. 2018;130(2):149–53.

31. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;382(9896):941–50.

32. Tanaka A, Inoue T, Kitakaze M, Oyama J-I, Sata M, Taguchi I, et al. Rationale and design of a randomized trial to test the safety and non-inferiority of canagliflozin in patients with diabetes with chronic heart failure: the CANDLE trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:57.

33. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pascu R, Saur D et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). Diabetes Obes Metab. 2018;20(3):520–9.

34. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M RN. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). Circulation. 2018;3;137(14):1450–9.

35. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H, Li X-L, Chen F, Huang J-A, et al. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(2).

36. Brunton S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: Is one approach more successful or preferable than the other? Int J Clin Pract. 2014;68(5):557–67.

37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.

38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834–44.

39. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228–39.

40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J

Med. 2015;373(23):2247–57.

41. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: A cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(10):843–51.

42. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies. Circ Res. 2019;124(1):121–41.

43. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS). Lancet. 1998;34(12):854–65.

44. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. Br Med J. 2007;335(7618):497–501.

45. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia [Internet]. 2017;60(9):1577–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776086%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5552828

46. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordi IR, Singh JSS, Gandy SJ, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. Eur Heart J. 2019;1–9.

47. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;316(5):500–8.

48. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide , a glucagon-like peptide- 1 analogue , on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)— a multicentre , double-blind , randomised , placebo-controlled trial. :1–9.

49. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. BMC Cardiovasc Disord. 2016.

50. Testani JM, Inzucchi SE, Voors AA. Treating Heart Failure With Antihyperglycemic Medications. 2019;2383–5.

51. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. Circulation. 2017;136(3):249–59.

52. Davies MJ, Alessio DAD, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes , 2018 . A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2018;2012(4):1–33.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ines Vinković

Datum i mjesto rođenja: 16.04.1993., Čakovec

e-mail: iness.vinkovic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2013.-2019. Medicinski fakultet, Zagreb

2012.-2013. Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

2008.-2012. Gimnazija Josipa Slavenskog, Čakovec

2004.-2008. Osnovna škola Šenkovec, Šenkovec

2000.-2004. Područna škola Mačkovec, Mačkovec

AKTIVNOSTI

2017.-2019. Članica ISACS-CT tima KBC Zagreb (*International Survey of Acute Coronary Syndrome - Transitional Countries*), registar akutnog koronarnog sindroma (AKS)

2019. Aktivna sudionica „11. Croatian student summit“ (CROSS)

2018. Aktivna sudionica „12. kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem“

2017. Pasivna sudionica „11. Croatian student summit“ (CROSS)

2015./2016. demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju

2014.-2019. članica studentske udruge CroMSIC

2017./2018. 9 ciklusa predavanja u srednjoj školi „Mentalno zdravlje mladih-Pogled u sebe“

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno korištenje engleskog i njemačkog jezika u govoru i pisanju

Poznavanje rada na računalu (MS Office, Internet)

Sportske aktivnosti – atletika od 2006. godine