

# Učinak modernih antihiperglikemika na kardiovaskularni sustav

---

**Andrešić, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:215048>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Andrešić**

**Učinak modernih antihiperglikemika na  
kardiovaskularni sustav**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, u Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Daria Rahelića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

**Popis kratica:**

3P-MACE – engl. *3 Point Major Adverse Cardiac Event*

ABI – brahijani indeks gležnja (engl. *Ankle brachial index*)

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

AGE – završni produkti glikacije proteina (engl. *Advanced glycation end products*)

AMI – akutni infarkt miokarda (engl. *Acute myocardial infarction*)

CHF – kronično srčano zatajivanje (engl. *Chronic heart failure*)

DAP – dijastolički arterijski tlak (engl. *Diastolic arterial pressure*)

DKA – dijabetička ketoacidoza

DME – dijabetički makularni edem

DNFP – dijabetička nefropatija

DNRP – dijabetička neuropatija

DPP-4 - dipeptidil peptidaza-4 (engl. *Dipeptidyl peptidase-4*)

DR – dijabetička retinopatija

DSP – distalna simetrična polineuropatija

EF – ejekcijska frakcija

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

eNOS – endotelna NO sintaza

GFR – glomerularna filtracija (engl. *Glomerular filtration rate*)

GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1 (engl. *Glucagon-like peptide-1*)

GLS – globalna longitudinalna deformacija (engl. *Global longitudinal strain*)

GLUT – transporter glukoze (engl. *Glucose transporter*)

HbA1c – glikirani hemoglobin

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *High-density lipoprotein*)

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

IFG – oštećena tolerancija glukoze natašte (engl. *Impaired fasting glucose*)

IGT – oštećena tolerancija glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance*)

ITM – indeks tjelesne mase

KBS – koronarna bolest srca

KV – kardiovaskularni

KVB – kardiovaskularna bolest

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *Low-density lipoprotein*)

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

MU – moždani udar

NO – dušikov oksid (engl. *Nitric oxide*)

oGTT – test oralne tolerancije glukoze (engl. *Oral glucose tolerance test*)

PAD – periferna arterijska bolest (engl. *Peripheral arterial disease*)

PAF – populacijski pripisiv udio (engl. *Population attributable fraction*)

PCI – perkutana koronarna intervencija

PG - prostaglandini

PKC – protein kinaza C

PPAR- $\gamma$  – engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*

ROS – reaktivni radikali kisika (engl. *Reactive oxygen substances*)

SAP – sistolički arterijski tlak (engl. *Systolic arterial pressure*)

SGLT-2 – natrij glukoza kotransporter tipa 2 (engl. *Sodium glucose cotransporter type 2*)

SMK – slobodne masne kiseline

STEMI – srčani infarkt s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-Elevation myocardial infarction*)

SU - sulfonilureja

ŠBT1 – šećerna bolest tipa 1

ŠBT2 – šećerna bolest tipa 2

TG – trigliceridi

Tmg – transportni maksimum glukoze

TZD - tiazolidindion

UPR – odgovor denaturiranog proteina (engl. *Unfolded protein response*)

YPP – peptid YY (engl. *Peptide YY*)

## Sadržaj

<b>SAŽETAK</b> .....	
<b>SUMMARY</b> .....	
<b>DIJAGNOZA</b> .....	1
<b>EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	2
<b>SVIJET</b> .....	2
<b>EUROPA</b> .....	2
<b>HRVATSKA</b> .....	3
<b>PATOGENEZA</b> .....	4
<b>RIZIČNI ČIMBENICI</b> .....	4
<b>PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	5
<b>KOMPLIKACIJE</b> .....	7
<b>AKUTNE KOMPLIKACIJE</b> .....	7
<b>KRONIČNE MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE</b> .....	9
<b>MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE</b> .....	13
<b>PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	13
<b>KORONARNA BOLEST SRCA</b> .....	14
<b>KRONIČNO SRČANO ZATAJIVANJE</b> .....	15
<b>MOŽDANI UDAR</b> .....	15
<b>PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST</b> .....	15
<b>LIJEKOVI</b> .....	16
<b>BIGVANIDI (METFORMIN)</b> .....	16
<b>DERIVATI SULFONILUREJE</b> .....	17
<b>TIAZOLIDINDIONI</b> .....	17
<b>DPP-4 INHIBITORI</b> .....	17
<b>INHIBITORI <math>\alpha</math>-GLUKOZIDAZE</b> .....	18
<b>MEGLITINIDI</b> .....	18

<b>STUDIJE KARDIOVASKULARNIH ISHODA AGONISTA GLP-1 RECEPTORA I SGLT-2 INHIBITORA .....</b>	<b>19</b>
<b>AGONISTI GLP-1 RECEPTORA – ZNAČAJNE KLINIČKE STUDIJE .....</b>	<b>19</b>
<b>SGLT-2 INHIBITORI – ZNAČAJNE KLINIČKE STUDIJE.....</b>	<b>21</b>
<b>ANTIHIPERGLIKEMICI S DOKAZANIM KARDIOPROTEKTIVNIM UČINKOM</b>	<b>23</b>
<b>AGONISTI GLP-1 RECEPTORA.....</b>	<b>23</b>
<b>SGLT-2 INHIBITORI.....</b>	<b>27</b>
<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>31</b>
<b>ZAHVALE .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERENCE .....</b>	<b>33</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>49</b>

## SAŽETAK

Učinak modernih antihiperglikemika na kardiovaskularni sustav

Marina Andrešić

Šećerna bolest tipa 2 jest kronična metabolička bolest koju karakteriziraju inzulinska rezistencija i disfunkcija  $\beta$ -stanica. Njezina prevalencija je u stalnom porastu i pretpostavlja se da će do 2030. godine broj oboljelih u svijetu prijeći 578 milijuna. Ona sa sobom nosi brojne komplikacije od kojih se najveća važnost pridaje kardiovaskularnima. Kardiovaskularne bolesti najveći su uzrok morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Njihova je incidencija 2-3 puta veća kod bolesnika sa šećernom bolešću od one u općoj populaciji i smatra se da svako povišenje glukoze u krvi natašte za 1 mmol/L povećava rizik za kardiovaskularni incident ili smrt za 17 %. Dijagnoza postavljena s 45 godina povezuje se sa 6 godina kraćim životnim vijekom, a ako je postavljena u adolescenciji, skraćuje očekivano trajanje života za čak 12 godina. Američka agencija za hranu i lijekove zajedno s ostalim regulatornim agencijama donijela je odluku da svi novi antihiperglikemici moraju pokazati kardiovaskularnu sigurnost. Agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori pokazali su se neštetnima, čak i superiornima, u smanjenju rizika za smrtnost od kardiovaskularnih uzroka i razvoja srčanog infarkta, moždanog udara ili srčanog zatajivanja. Provedene su i brojne manje studije koje potvrđuju njihov protektivni učinak na ishod i razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao i bolju kontrolu samih rizičnih čimbenika. Uzimajući sve to u obzir, međunarodne i hrvatske smjernice smjestile su ih na vrh algoritma za terapiju šećerne bolesti tipa 2.

Ključne riječi: šećerna bolest tipa 2, agonist GLP-1 receptora, SGLT-2 inhibitor, kardiovaskularna bolest



## SUMMARY

The effect of modern antihyperglycemic therapy on the cardiovascular system

Marina Andrešić

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease characterized by insulin-resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. Its prevalence is constantly increasing and it is estimated that by 2030 the number of patients in the world will exceed 578 million. Type 2 diabetes is associated with numerous complications, of which the greatest importance is given to those cardiovascular. Cardiovascular diseases are the largest cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. Their incidence is 2-3 times higher in patients with diabetes than in the general population and it is believed that any increase in fasting blood glucose by 1 mmol/L increases risk of cardiovascular incident or death by 17 %. The diagnosis made at the age of 45 is associated with a 6-year shorter life expectancy, and if it is diagnosed in adolescence, life expectancy is shortened by as much as 12 years. The U.S. Food and Drug Administration, along with other regulatory agencies, has decided that all new antihyperglycemics must demonstrate cardiovascular safety. GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors have been shown to be harmless, even superior in reducing the risk of mortality from cardiovascular causes and reduced the risk development of myocardial infarction, stroke, or heart failure. Numerous smaller studies have been conducted confirming their protective effect on the outcome and development of cardiovascular diseases, as well as better control of their risk factors. Taking all this into account, international and Croatian guidelines have placed them at the top of the algorithm for the treatment of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, GLP-1 agonist, SGLT-2 inhibitor, cardiovascular disease

## DIJAGNOZA

Šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) smatra se pandemijom modernog doba. Glavni problem predstavljaju postupni razvoj i izostanak simptoma u ranim fazama bolesti. Bolest progredira lagano tijekom više godina i oboljeli obično nemaju smetnji. Dijagnoza se najčešće postavlja tek kada nastupe simptomi poput polidipsije, poliurije, umora, poremećaja u spavanju i iritabilnosti, ali tada je metabolički poremećaj već uznapredovao. Zato se danas liječnicima obiteljske medicine preporučuje bolesnicima starijim od 45 godina i s indeksom tjelesne mase (ITM) većim od  $25 \text{ kg/m}^2$  koji imaju rizične čimbenike poput bliskog srodnika sa šećernom bolešću tipa 2 (roditelji, braća, sestre), povišenog arterijskog tlaka, dislipidemije, policističnih jajnika, sjedilačkog načina života, terapije antipsihoticima ili kortikosteridima jednom u tri godine odrediti glukozu natašte. (1)

Dijagnoza šećerne bolesti kod asimptomatskih bolesnika postavlja se ako je vrijednost HbA1c (glikirani hemoglobin) veća ili jednaka 6,5 %, glukoza natašte veća od 7,0 mmol/L ili je testom oralnog opterećenja glukozom (engl. *Oral glucose tolerance test, oGTT*) utvrđena koncentracija glukoze veća ili jednaka 11,1 mmol/L, a kod bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije slučajnim nalazom glukoze većim od 11,1 mmol/L. (1)

## **EPIDEMIOLOGIJA**

### **SVIJET**

ŠBT2 predstavlja veliki teret današnjeg svijeta s rastućim trendom broja oboljelih iz godine u godinu. Od 1980. godine prevalencija šećerne bolesti se učetverostručila, a smatra se da za njezin porast podjednaku ulogu igraju tri čimbenika – porast prevalencije bolesti, rast i starenje populacije te interakcija ta dva čimbenika. (2) Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (engl. *International Diabetes Federation, IDF*) 2019. godine u svijetu je bilo 463 milijuna oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u dobi od 20 do 79 godina što čini 9,3 % ukupne svjetske populacije. (3) Šećerna bolest bila je deveti najčešći uzrok smrti u svijetu 2019. godine, a smatra se da je te godine od šećerne bolesti i njenih komplikacija umrlo 4,2 milijuna ljudi. (3,4)

Raspodjela oboljelih nije jednaka svugdje u svijetu, a razlog tome leži u različitoj dobno-spolnoj strukturi stanovništva, kao i socioekonomskom statusu i stupnju urbanizacije država. Porast pojavnosti šećerne bolesti pokazuju nisko i srednje razvijene zemlje zbog ubrzane urbanizacije koju ne prati ravnomjeran razvoj zdravstva i obrazovanje stanovništva. Najveću prevalenciju od 13,3 % ima regija Sjeverne Amerike i Kariba, dok najveću prevalenciju standardiziranu prema dobi ima regija Bliskog istoka i Sjeverne Afrike i iznosi 12,2 %, a najmanju afrička regija. (3) Kina, Indija i SAD zemlje su s najvećim brojem bolesnika sa ŠBT2 i zajedno imaju više od polovice ukupno oboljelih, dok najveću prevalenciju standardiziranu po dobi imaju Maršalovi otoci, Kiribati i Sudan. (3)

Prema projekcijama IDF-a u 2030. godini prevalencija šećerne bolesti iznosit će 578 milijuna, a do 2045. godine bit će čak 700 milijuna oboljelih. (3)

### **EUROPA**

Broj oboljelih od šećerne bolesti u dobi od 20 do 79 godina u Europi je 2019. godine iznosio 59 milijuna, tj. 8,9 % populacije. (3) Najviše prevalencije imaju Bugarska (10,3 %), Malta (10,1 %) i Mađarska (10,0 %), dok najniže imaju Austrija (6,0 %), Danska (6,1 %) i Nizozemska (6,1 %). (5)

Zemlje sjeverozapadne Europe imaju najnižu prevalenciju ŠBT2 standardiziranu po dobi u svijetu (žene ispod 5,0 %, a muškarci 5,8 %) te je u 35 godina istraživanja (1980.-2014. godine) uočena stabilizacija broja oboljelih, dok u srednjoj i istočnoj Europi postoji blagi porast prevalencije, ali se ne smatra značajnim. (2) Niža prevalencija šećerne bolesti u Europi u odnosu

na ostatak svijeta može se pripisati većoj razvijenosti i višem ekonomskom standardu europskih zemalja u odnosu na ostatak svijeta. (2)

Prema Eurostatu u Europskoj Uniji je 2016. godine 114.400 ljudi umrlo od šećerne bolesti (2,0 % ukupne smrtnosti), a najviše standardizirane stope smrtnosti (>45 umrlih/100 000 stanovnika) imale su pojedine regije Portugala, Cipra, Češke, Francuske, Španjolske, Austrije, Italije, Mađarske i Malte. (6) Procjenjuje se da je u 2019. godini od šećerne bolesti umrlo 465.900 bolesnika (8,5 % ukupne smrtnosti) u Europi, a najveći broj pripisuje se srednje razvijenim zemljama (koje nisu članice Europske Unije) Rusiji, Turskoj i Ukrajini. (3)

Usprkos visoko razvijenom zdravstvu Europa ima samo 60 % dijagnosticiranih bolesnika što znači da je čak 24,2 milijuna oboljelih od ŠBT2 neotkriveno. (3)

Smatra se da će u 2030. godine u Europi biti 66 milijuna, a 2045. godine 68,1 milijun oboljelih. (3)

## **HRVATSKA**

Prema podacima CroDiaba u 2020. godini u Hrvatskoj je registrirano 310.212 bolesnika sa ŠBT2. (7) Smatra se da je čak 40 % oboljelih neotkriveno, što znači da stvarna prevalencija iznosi oko 500.000 bolesnika. Zabrinjavajuća činjenica je da se broj oboljelih od 2012. kada je bilo 115.149 registriranih do danas gotovo utrostručio. (7)

Šećerna bolest je treći najčešći uzrok smrti u Hrvatskoj s 4.017 umrlih u 2019. godini (7,8 % ukupne smrtnosti) te se našao na četvrtom mjestu vodećih uzroka smrti i kod muškaraca (1.704 umrlih, 6,7 % smrti muškaraca) i kod žena (2.313 umrlih, 8,7 % smrti žena). (8)

Prema istraživanju objavljenom 2020. godine pretpostavlja se da je stopa prevalencije ŠBT2 u Hrvatskoj 7,1/100.000 stanovnika, a stopa mortaliteta 47,7/100.000 stanovnika što Hrvatsku svrstava u zemlje visoke smrtnosti u Europi. (5)

## **PATOGENEZA**

ŠBT2 karakterizirana je kroničnim i progresivnim poremećajem u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Patogeneza je kompleksna i još uvijek ima prostora za istraživanje, no osnovni mehanizam čine inzulinska rezistencija i poremećaj u lučenju inzulina. (9,10)

## **RIZIČNI ČIMBENICI**

Rizične čimbenike za razvoj ŠBT2 možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. U nepromjenjive čimbenike rizika spadaju dob, spol i genetska predispozicija, dok u one promjenjive stil života i životne navike kao što su pretilost, nezdrava prehrana i sjedilački način života. (9)

### **Dob**

Starenje populacije uz produljeno trajanja života dovelo je do povećanja prevalencije šećerne bolesti u svijetu. S dobi dolazi do nakupljanja oštećenja u stanicama što dovodi do smanjenja sekretorne i regenerativne sposobnosti gušterače. (11) Veća životna dob povezana je sa smanjenom tjelesnom aktivnošću i pretilošću čime indirektno pridonosi razvoju ŠBT2. (11,12)

### **Spol**

Muškarci su skloniji razvoju šećerne bolesti od žena generativne dobi. Protektivni metabolički učinak estrogena pripisuje se toj razlici. Estrogen kod žena potiče skladištenje energijskih zaliha u subkutano masno tkivo, za razliku od muškaraca koji imaju visceralno i ektopično nakupljanje masti. (13) Uz to estrogen povećava sekreciju i osjetljivost tkiva na inzulin. (13)

### **Genetska predispozicija**

Pripadnici crne i žute rase imaju veći rizik za razvoj šećerne bolesti od pripadnika bijele rase. Etničke manjine u Europi pod većim su rizikom za obolijevanje od Europljana. Dospeljenici iz južne Afrike imaju 3-5 puta, oni s Bliskog istoka i sjeverne Afrike 2-4 puta, a iz subsaharske Afrike 2-3 puta veći rizik za obolijevanje od šećerne bolesti. (14) Osobe s članom obitelji oboljelim od šećerne bolesti imaju 2,5 puta veći rizik za obolijevanje, a on raste s porastom broja članova i s ranijim nastupom bolesti (< 50 godina). (15)

### **Pretilost**

Povišen indeks tjelesne mase jedan je od najvažnijih rizičnih čimbenika. Uz ITM iznad 30kg/m<sup>2</sup>, rizik povećavaju i antropometrijske karakteristike kao što su povećan opseg struka, smanjen opseg bokova i povećan omjer struka i bokova. (16) Čak i osobe s normalnim stupnjem

uhranjenosti ( $ITM < 25\text{kg/m}^2$ ) ako imaju povećan udio visceralne masti imaju 4-5 puta veći rizik za razvoj šećerne bolesti. (10)

### **Prehrana**

Konzumacija cjelovitih žitarica, mliječnih proizvoda i voća smanjuje rizik, dok s povećanim unosom crvenog mesa, prerađenog mesa i zaslađenih sokova raste rizik za obolijevanje od ŠBT2. (12,17) Unos crvenog i prerađenog mesa te zaslađenih sokova 3 puta povećava rizik za obolijevanje, dok prehrana s optimalnim količinama žitarica i voća smanjuje taj rizik za 42 %. (17)

### **Sjedilački način života**

Smanjena tjelesna aktivnost, sjedilački način života i povećano gledanje televizije povećavaju rizik za razvoj ŠBT2. (16) Iako su provedene brojne studije o učinku tjelovježbe na razvoj šećerne bolesti, populacijski pripisivi udio (engl. *Population attributable fraction*, PAF) ŠBT2 zbog nedovoljne tjelesne aktivnosti nije jasno definiran zbog različite definicije tjelesne aktivnosti u studijama kao i samih vrsta studija. (18) Ipak, smatra se da je PAF značajan i da varira 3-40 %. (18)

## **PATOFIZIOLOGIJA**

ŠBT2 karakterizira smanjena osjetljivost tkiva na inzulin i disfunkcija  $\beta$ -stanica gušterače. Neodgovarajuća aktivnost  $\beta$ -stanica uzrokuje smanjeno lučenje inzulina, a rezistencija tkiva na inzulin dovodi do smanjenog utoka glukoze u jetru, mišićno i masno tkivo uz povećanje glukoneogeneze u jetri. (9,19)

Ne postoji jedan čimbenik koji dovodi do oštećene funkcije  $\beta$ -stanica i do smanjene inzulinske osjetljivosti. Smatra se da patofiziološku podlogu ŠBT2 čini splet prethodno nabrojanih čimbenika uz njihovo međusobno potenciranje. Prospektivna kohortna studija provedena u Francuskoj od 1993. do 2011. pratila je ukupno 72.655 žena i njihove rizične čimbenike za razvoj ŠBT2. (20) PAF zbog nezdravog stila života iznosio je 57 %, dok su tri najsnažnija pojedinačna čimbenika rizika bili  $ITM > 30\text{kg/m}^2$  (PAF 43 %), zapadnjačka dijeta (PAF 30 %) i hipertenzija (PAF 26 %). (20)

Pretilost i prekomjerni unos hrane uzrokuju povišenje glukoze i slobodnih masnih kiselina (SMK) u krvi čime dolazi do njihovog pretjeranog nakupljanja u stanicama. (21) Hrana koju unosimo ne služi nam samo kao izvor energije, već njene sastavnice u našem tijelu postaju biološki aktivne supstance. (22) Hiperglikemija i hiperlipidemija djeluju proupalno mijenjajući stanični metabolizam i potičući sintezu reaktivnih radikala kisika (engl. *Reactive oxygen*

*substances*, ROS) koji u stanicama blokiraju mobilizaciju kalcija iz endoplazmatskog retikuluma i time aktiviraju apoptotski „odgovor denaturiranog proteina“ (engl. *Unfolded protein response*, UPR). (9) Visoke koncentracije glukoze u krvi neenzimatski se vežu za amino skupine proteina i stvaraju završne produkte glikacije proteina (engl. *Advanced glycation end products*, AGE) koji zajedno s glukozom dovode do aktivacije protein kinaze c (PKC) i poliola, puteva povezanih s razvojem mikro i makrovaskularnih komplikacija. (23) Tim lipo- i glukotoksičnim djelovanjem dolazi do uništenja  $\beta$ -stanica gušterače i postupnog smanjenja proizvodnje inzulina. Stanice perifernih tkiva štite se od oksidativnog stresa sprječavanjem daljnjeg utoka glukoze i SMK čime se razvija rezistencija na fiziološko djelovanje inzulina. (21)(9)

U fiziološkim uvjetima inzulin stimulira sintezu glikogena u mišićima i time smanjuje koncentraciju glukoze u krvi. (9) Pri smanjenoj tjelesnoj aktivnosti i pretilosti povišenje SMK u krvi uz proupalno djelovanje inhibira i ekspresiju gena za GLUT-4 (engl. *Glucose transporter*) receptore za glukozu u mišićnom i masnom tkivu. (9,24) Manjak inzulina također rezultira povećanim katabolizmom mišića i oslobađanjem glukogenih aminokiselina - alanina, glicina i serina, koje postaju supstrat za glukoneogenezu u jetri. (25) Sve to pridonosi povišenju koncentracije glukoze u krvi.

U početnim fazama razvoja ŠBT2 manjak inzulina je relativan. Inzulina ima dovoljno, ali zbog smanjenje osjetljivosti tkiva ne uspijeva ostvariti svoj učinak u fiziološkim koncentracijama. Gušterača u toj fazi uspijeva održavati normoglikemiju povećanom proizvodnjom i otpuštanjem inzulina. Progresijom bolesti dolazi do sve većeg uništenja gušterače uz porast otpornosti tkiva što vodi prema konačnom smanjenom stvaranju inzulina i hiperglikemiji.

## KOMPLIKACIJE

Komplikacije ŠBT2 dijele se na akutne i kronične. U akutne spadaju hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS), dok se kronične komplikacije mogu podijeliti na mikro i makrovaskularne. U mikrovaskularne spadaju dijabetička retinopatija (DR), neuropatija (DNRP) i nefropatija (DNFP). Makrovaskularne komplikacije bit će obrađene u zasebnom poglavlju.

## AKUTNE KOMPLIKACIJE

### HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija je najčešća neželjena pojava u liječenju šećerne bolesti. (26) Iako se primarno smatra komplikacijom liječenja šećerne bolesti tipa 1 (ŠBT1), ona se može javiti i u sklopu ŠBT2. Njezina je incidencija podcijenjena zbog toga što asimptomatske i blage hipoglikemije najčešće prolaze nezapaženo ili ih bolesnik sam uspije suzbiti. (26,27) Smatra se da nastaje zbog farmakokinetičkih nedostataka inzulinskih pripravaka i inzulinskih sekretagoga uz ostale faktore kao što su tjelovježba ili preskakanje obroka. (28) Antihiperglikemici kao što su bigvandi, tiazolidindioni (TZD), blokatori  $\alpha$ -glukozidaze, DPP-4 inhibitori (engl. *Dipeptidyl peptidase-4*, DPP4) ili agonisti GLP-1 receptora (engl. *Glucagon-like peptide-1*, GLP-1) sami ne uzrokuju hipoglikemiju, ali njihova kombinacija s inzulinom ili inzulinskim sekretagozima sulfonilurejom (SU) i meglitinidima povisuje rizik za razvoj hipoglikemije. (27)

Simptomi hipoglikemije dijele se na adrenergičke i neuroglikopenične. Neuroglikopenični su rezultat smanjenog dotoka glukoze u mozak i uključuju konfuziju, slabost, umor, glad, otežan govor, a adrenergički nastaju aktivacijom simpatičkog sustava s posljedičnim bljedilom, palpitacijama, tremorom, znojenjem itd. (27,28)

Prema Američkom društvu za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA) hipoglikemija je svaka koncentracija glukoze koja potencijalno može naštetiti bolesniku. (28) Iako točnu koncentraciju glukoze koja se može smatrati hipoglikemijom kod osoba sa šećernom bolešću nije moguće točno odrediti (29) kao prag postavljena je koncentracija od 3,9 mmol/L. (28) Teškom hipoglikemijom smatra se svaka koncentracija glukoze u krvi za koju je bolesniku potrebno pružiti terapiju, dati ugljikohidrate ili glukagon. (28,29)

Analiza HYPOS-1 studije, najveće studije o teretu hipoglikemije kod oboljelih od šećerne bolesti u Italiji, pokazala je da svaka simptomatska, a ne samo teška hipoglikemija, narušava opće zdravlje, psihološki status bolesnika i povećava strah od ponovne hipoglikemije kod



oboljelih od ŠBT2. (30) Strah od hipoglikemije je kod bolesnika osim povećanog stresa uzrokovao i slabiju metaboličku kontrolu. (30)

## **DIJABETIČKA KETOACIDOZA**

Kao i hipoglikemija, DKA prvenstveno se povezuje sa ŠBT1. Njezina pojava moguća je i kod slabo kontroliranih bolesnika sa ŠBT2 za vrijeme akutnog stresa kao što je bolest ili kod adolescenata s novonastalom ŠBT2. (25,31) U razvijenim zemljama najčešći uzrok DKA su nepridržavanje inzulinskoj terapiji, infekcije i novootkrivena šećerna bolest, dok u zemljama u razvoju prevladavaju infekcije i slab pristup zdravstvenoj skrbi. (26)

Patofiziološku podlogu DKA predstavlja potpuni ili djelomičan manjak inzulina uz povišenje inzulinskih antagonista kao što su glukagon, kortizol i adrenalin. (25,26,31,32) Inzulinski antagonisti potiču aktivaciju hormonski osjetljive lipaze u masnome tkivu koja cijepa trigliceride (TG) na glicerol i SMK. (25) SMK se u jetri oksidiraju u ketonska tijela (acetat i  $\beta$ -OH butirat). (25,32) Povišena koncentracija ketona uzrokuje metaboličku acidozu s anionskim manjkom zbog smanjenja bikarbonata, a povišenja nemjerljivih aniona – ketokiselina. (25) Hiperglikemija i hiperketonemija dovode od osmotske diureze koja uzrokuje hipovolemiju i posljedično pogoršava postojeću hiperglikemiju. (25,32)

Nalaz karakterističan za DKA su hiperglikemija, hiperketonemija i metabolička acidoza. (26) Glavni dijagnostički kriterij su povišena koncentracija ketona u krvi. (32) Glukoza nije nužno visoko povišena. Kod bolesnika s akutnom bolešću i smanjenim unosom hrane koji su prestali uzimati ili smanjili količinu inzulina moguće je naći samo blaže povišenje glukoze, pojavu koja se naziva euglikemična DKA. (26)

Bolesnici s DKA-om prezentiraju polidipsijom, poliurijom, mučninom, povraćanjem i bolovima u abdomenu uz duboku i pravilnu hiperventilaciju, Kussmaulovo disanje, kojom dišni sustav nastoji korigirati metaboličku acidozu. (25,31)

## **HIPERGLIKEMIJSKO HIPEROSMOLARNO STANJE**

Hiperglikemijsko hiperosmolarni sindrom karakteristična je komplikacija ŠBT2. Najčešći okidač za razvoj HHS-a je akutna bolest i posljedično smanjeno uzimanje tekućine kod starijih bolesnika. (33)

Patofiziologija HHS-a jednim dijelom nalikuje onoj u DKA. Manjak inzulina uz povišenje inzulinu kontraregulatornih hormona dovodi do smanjenje periferne osjetljivost na inzulin i

hiperglikemije. (26) Razlika od DKA je u većoj količini inzulina koja omogućava blokadu lipolize i posljedičnu sintezu ketonskih tijela, ali ne uspijeva nadvladati inzulinsku rezistenciju i povećati ulazak glukoze u stanice. (25) Visoka hiperglikemija povisuje osmolalnost seruma i dovodi do osmotske diureze i posljedične hipovolemije i dehidracije organizma.

Dijagnostički kriteriji za HSS su glukoza > 33,3 mmol/L, efektivna osmolalnost seruma > 320 mOsm/kg, pH > 7,30 i niska koncentracija ketona u krvi i urinu. (33)

Oboljeli se najčešće prezentiraju poliurijom, polidipsijom, poremećenim mentalnim statusom i znakovima dehidracije koji se javljaju ovisno o njenome stupnju. Simptomi se razvijaju postupno, tijekom nekoliko dana ili tjedana (31), a čak petina bolesnika prezentira se bez šećerne bolesti u anamnezi što zna dovesti do teške dehidracije ako se bolest ne prepozna na vrijeme. (33)

## **KRONIČNE MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE**

### **DIJABETIČKA RETINOPATIJA**

Dijabetička retinopatija česta je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i vodeći je uzrok gubitka vida među radnom populacijom u razvijenim zemljama. (34–36)

Rizik za razvoj DR-a povećava se s dužim trajanjem bolesti, višim vrijednostima HbA1c, povišenim arterijskim tlakom i dislipidemijom. (35) Sama patofiziologija je kompleksna i uključuje oštećenja na vaskularnoj i neuralnoj razini. (34) Dugotrajno povišenje koncentracije glukoze u krvi djeluje proupalno, mijenja stanični metabolizam i potiče sintezu ROS-a koji posljedično oštećuju krvne žile mrežnice. Oštećenjem pericita, stanica važnih za održavanje integriteta stijenki kapilara, dolazi do poremećaja u tonusu i protoku krvi kroz retinalne kapilare i posljedično se razvijaju mikroaneurizme i okluzije. (35) Zadebljanje bazalne membrane, apoptoza endotelnih stanica i gubitak uskih spojeva (engl. *tight junctions*) rezultiraju degeneracijom unutarnje krvno-mrežnične barijere uz razvoj edema mrežnice zbog povećanog prolaska proteina i vode. (35) Nakupljanjem tekućine u makuli dolazi do razvoja dijabetičkog makularnog edema (DME), najčešćeg uzroka gubitka vida kod dijabetičke retinopatije. (36) Kako bolest napreduje dolazi do sve većeg pogoršanja okluzije kapilara i posljedično se razvija mrežnična ishemija. Povisuju se proangiogeni citokini i dolazi do intraretinalne i intravitrealne neoangiogeneze. (34) Krvne žile nastale neoangiogenezom imaju krhke i fenestrirane stijenke i dovode do intravitrealnih krvarenja uz kasniju gliozu i fibrozu. (34)

Klasifikacija DR-a zasnovana je na patološkim nalazima oftalmoskopije. Ukupno je pet stadija od kojih prvi nema abnormalnih pojava; drugi, treći i četvrti čine različiti stupnjevi neproliferativne DR, a peti je stadij proliferativne DR. (37) DME se klasificira kao prisutan ili odsutan. (37) Novija istraživanja zagovaraju novu klasifikaciju dijabetičke retinopatije. Patološke lezije retine ne odgovaraju uvijek stadijima sadašnje klasifikacije te bi se u obzir trebali uzimati i patofiziološki procesi. (38,39) Osobe s blagom neproliferativnom DR i makularnim edemom mogu imati veći gubitak vida od osoba s proliferativnom retinopatijom. (39)

Smatra se da će 10 % oboljelih od šećerne bolesti razviti proliferativnu DR ili DME, stanja povezana s visokim rizikom za sljepoću. (35)

## **DIJABETIČKA NEUROPATIJA**

Šećerna bolest najčešći je uzrok periferne neuropatije u svijetu. Više od 50 % oboljelih od neuropatije boluje i od šećerne bolesti, a sličan postotak oboljelih od šećerne bolesti tijekom života razvije neuropatiju. (40)

Zbog vremena potrebnog da se patofiziološki mehanizmi klinički manifestiraju, DNRP je učestalija u osoba starijih od 50 godina. (41,42) Osim dobi, glavne rizične čimbenike predstavlja duljina trajanja šećerne bolesti, vrijednost HbA1c i prisustvo dijabetičke retinopatije. (42)

Osnovni pokretač DNRP-a je toksično djelovanje visokih koncentracija glukoze koje uzrokuju upalu i poremećaj u staničnom metabolizmu. Hiperglikemija uzrokuje povećano stvaranje reaktivnih radikala kisika koji uzrokuju oštećenja mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma te posljedičnu autofagiju, uništenje lipida mijelinskih ovojnica živaca uz oštećenje samih neurona. (43)

Postoji više načina klasifikacija dijabetičke neuropatije. Moguća je podjela prema anatomskoj lokalizaciji (proksimalna/distalna, simetrična/asimetrična), kliničkom tijeku (akutna, subakutna, kronična), karakterističnim simptomima (bolni, senzorni, motorni, autonomni) ili patofiziologiji. (44)

DNRP narušava kvalitetu života bolesnika što potvrđuje činjenica da jedna petina oboljelih trpi teške bolove. (40) Zbog oslabljenog osjeta, poremećene cirkulacije i slabije sposobnost cijeljenja tkiva bolesnici s DNRP-om su pod povećanim rizikom za razvoj ulkusa, gangrene i amputacije udova. (40)

Distalna simetrična polineuropatija (DSP) najčešći je oblik dijabetičke neuropatije. (40) Smatra se da će polovina oboljelih od šećerne bolesti za vrijeme života razviti DSP, a da ju petina ima već razvijenu prilikom postavljanja dijagnoze šećerne bolesti. (40) Njezina progresija je polagana, razvija se tijekom nekoliko godina uz ascendentno zahvaćanje ekstremiteta, pogađajući prvo najdistalnije krajeve udova. (41) Takva raspodjela naziva se „distribucija po tipu rukavica i čarapa“. Simptomi se mogu podijeliti u pozitivne i negativne. Pozitivni simptomi predstavljaju pretjerane abnormalne senzacije kao što su trnjenje, peckanje ili bockanje, a negativni simptomi izostanak nekih fizioloških karakteristika kao npr. gubitak osjeta, slabost, tupost udova ili nestabilan hod. (40,45) Pozitivni simptomi sami po sebi ne predstavljaju veliku opasnost, iako jedna petina bolesnika zbog velike boli ima narušenu kvalitetu života. (40) Negativni simptomi kao što su smanjen osjet i nestabilnost trebaju se shvatiti ozbiljno jer dovode bolesnike u rizik od ozljeda koje zbog otežanog cijeljenja rane mogu progredirati do vrijeda i amputacije uda. (40)

## **DIJABETIČKA NEFROPATIJA**

Dijabetička nefropatija naziv je za kroničnu progresivnu bolest bubrega uzrokovanu šećernom bolesti koja se očituje proteinurijom, hipertenzijom i progresivnim zatajivanjem bubrežne funkcije. (46) Incidencija raste s dobi i duljim trajanjem života, a osim hiperglikemije, pušenje, hipertenzija i pretilost predstavljaju dodatne čimbenike rizika. (47) Smatra se da postoji genetska predispozicija za razvoj DNFP-a pošto je uočena njena veća učestalost kod bolesnika koji imaju člana obitelji u prvom koljenu oboljelog od DNFP-a. (46) Također postoje varijacije između rasa i narodnosti gdje Afroamerikanci, Indijanci i Meksikanci češće obolijevaju od DNFP-a od Europljana. (46)

Patofiziološki pokretač bolesti je kronična hiperglikemija koja dovodi do povećane sinteze ROS-a, upale i posljedičnog oštećenja tkiva bubrega. Tri glavna mehanizma kojima dolazi do bubrežnog oštećenja uključuju poremećaj u staničnom metabolizmu i aktivaciju puteva PKC i poliola, stvaranje AGE-a te intraglomerularnu hipertenziju uzrokovanu glomerularnom hiperfiltracijom. (48) U početnim stadijima DNFP-a javlja se glomerularna hiperfiltracija. Hiperglikemija dovodi do otpuštanja vazoaktivnih medijatora poput dušikovog oksida (engl. *Nitric oxide*, NO) i prostaglandina (PG) koji uzrokuju dilataciju aferentne arteriole i povećanje glomerularne filtracije (engl. *Glomerular filtration rate*, GFR). (49) Shodno tome, proksimalni tubuli povećavaju reapsorpciju glukoze koju prati i povećana reapsorpcija natrija putem natrij-glukoza kotransportera tipa 2 (engl. *Sodium glucose cotransporter type 2*, SGLT-2) receptora.

(49,50) To za posljedicu ima smanjenje dotoka natrijevog klorida do macule dense u distalnim kanalicima zbog čega dolazi do njenog povećanog lučenja renina. Macula densa pokušava povećati dotok daljnjim proširenjem aferentne arteriole i povećanim lučenjem renina, što uz konstrikciju eferentne arteriole uzrokovanu povišenjem angiotenzina II dovodi do glomerularne hipertenzije. (49,50) U kasnijim stadijima bolesti dolazi do napretka bolesti, sve većeg oštećenja bubrega, pada GFR uz razvoj anemije i bubrežne osteodistrofije. (50)

Najranija vidljiva promjena je zadebljanje bazalne membrane glomerula, dok se kasnije razvija zadebljanje mezangijskog matriksa, gubitak fenestracije i nožica podocita. (50) U tubulima dolazi do hipertrofije i zadebljanja tubularne bazalne membrane. (23)

## MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Makrovaskularne komplikacije povezane sa ŠBT2 su koronarna bolest srca (KBS), kronično srčano zatajivanje (engl. *Chronic heart failure*, CHF), moždani udar (MU) i periferna arterijska bolest (engl. *Peripheral artery disease*, PAD).

Kardiovaskularne bolesti (KVB) najveći su uzrok morbititeta i mortaliteta kod bolesnika sa ŠBT2 te je njihova incidencija 2-3 puta veća kod bolesnika sa šećernom bolešću nego kod onih bez šećerne bolesti. (51) Prospektivna kohortna studija EpiDREAM provedena na 18.990 muškaraca i žena iz 21 države pokazala je da rizik za kardiovaskularni incident i smrt raste s težinom poremećaja u metabolizmu glukoze: od normoglikemije preko oštećene tolerancije glukoze natašte (engl. *Impaired fasting glucose*, IFG), oštećene tolerancije glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance*, IGT) do šećerne bolesti. (52) Porast koncentracije glukoze u krvi natašte za 1 mmol/L povećava rizik za budući kardiovaskularni incident ili smrt za 17 %, (52) a razvijena ŠBT2 povećava ukupnu smrtnost za 86 %, rizik za akutni infarkt miokarda (engl. *Acute myocardial infarction*, AMI) za 69 %, CHF za 185 %, a MU za 57 %. (53)

Hospitalizacija zbog KVB-a mnogo je veća kod bolesnika sa ŠBT2 u anamnezi (53) te se kardiovaskularni incidenti kod bolesnika sa šećernom bolešću javljaju se u prosjeku 14,6 godina ranije u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti u skupini jednakog rizika. (54) Više od 60 % smrti osoba sa šećernom bolešću pripisuje se KVB-u: preko 50 % KBS-u i CHF-u te MU-u 10 %. (55)

Kohortna studija provedena u Švedskoj pratila je 318.083 bolesnika sa ŠBT2 uz kontrolu od 1,6 milijuna osoba bez ŠBT2 uzetih iz opće populacije i usklađenih prema dobi, spolu i regiji u kojoj žive od 1998. do 2013. radi utvrđivanja ishoda KVB-a i do 2014. za utvrđivanje smrtnosti. (56) Rezultati su pokazali da ŠBT2 povisuje rizik za obolijevanje od KVB-a i da ranija životna dob pri dijagnozi ŠBT2 nosi veći rizik za obolijevanje od KVB-a, povećanu smrtnost od kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih uzroka i da značajno smanjuje očekivano trajanje života. Bolesnici kojima je ŠBT2 dijagnosticirana s 15 godina u prosjeku žive 12 godina kraće od opće populacije, 6 godina kraće ako su dijagnosticirani s 45 godina, a 2 godine kraće ako je dijagnoza postavljena sa 65 godina. (56)

## PATOFIZIOLOGIJA

Za razliku od mikrovaskularnih komplikacija gdje je hiperglikemija najvažniji pokretač zbivanja, za razvoj makrovaskularnih komplikacija osim povišene koncentracije glukoze ključna je i inzulinska rezistencija. (57) Povišena koncentracija glukoze i smanjena osjetljivost

tkiva na inzulin najvažniji su čimbenici za razvoj aterosklerotske bolesti, koja čini patofiziološku podlogu svih makrovaskularnih komplikacija, (55,58,59) a svojim dugoročnim trajanjem remete stanični metabolizam i dovode do oštećenja stanica putem stvaranja AGE-a i ROS-a uz aktivaciju puteva poliola, heksozamina i PKC. (57)

Inzulinska rezistencija također sama po sebi nosi rizik za razvoj KVB-a. Dokazano je da smanjenom osjetljivošću tkiva na inzulin dolazi do mobilizacije SMK iz adipocita i njihovog povećanog ulaska u endotelne stanice, gdje specifično u makrovaskularnom endotelu dolazi do njihove povećane oksidacije u mitohondriju uz posljedično stvaranje ROS-a. (57)

Smatra se da 97 % bolesnika sa ŠBT2 ima i dislipidemiju s povišenjem koncentracije malih gustih LDL čestica (engl. *Low-density lipoprotein*) i sniženjem koncentracije HDL kolesterola (engl. *High-density lipoprotein*). (51) Oksidirane LDL čestice nakupljaju se u tunici intimi krvnih žila gdje privlače makrofage koji nakon njihove ingestije postaju pjenušave stanice, luče proupalne citokine i s vremenom odlaze u apoptozu ostavljajući lipide iza sebe. (51,55) Glatkomišićne stanice krvnih žila reagiraju na oštećenje proliferacijom i sintezom kolagena čime dolazi do zadebljanja stijenke i stvaranja fibrozne kape aterosklerotskog plaka. (51,55) Gluko- i lipotoksičnim djelovanjem povisuje se superoksid, reaktivni radikal kisika koji izravno potiče nakupljanje lipida i razvoj ateroskleroze inhibirajući dva glavna antiaterogena enzima, eNOS (endotelna NO sintaza) i prostaciklin sintazu. (57)

## **KORONARNA BOLEST SRCA**

Koronarna bolest srca razvija se tiho i ubrzano kod bolesnika sa šećernom bolešću te često bude dijagnosticirana u kasnim fazama ili ne bude dijagnosticirana uopće. Autopsijom pokojnika s dijabetesom bez klinički dijagnosticiranog KBS-a utvrđena je koronarna ateroskleroza visokog stupnja u više od 75 % osoba i zahvaćenost više žila u preko 50 %. (60)

Studija provedena u Finskoj pokazala je da bolesnici sa šećernom bolešću imaju 7 puta veći rizik za razvoj akutnog infarkta miokarda od njihovih kontrola bez šećerne bolesti. (61) Također je utvrđeno da bolesnici sa šećernom bolešću bez KBS-a u anamnezi imaju jednak rizik za srčani infarkt kao bolesnici bez šećerne bolesti s preboljelim infarktom.

Rizični čimbenici najsnažnije povezani s razvojem srčanog infarkta su vrijednost HbA1c, sistolički arterijski tlak (engl. *Systolic arterial pressure, SAP*), LDL kolesterol, tjelesna aktivnost i pušenje. (62)

## **KRONIČNO SRČANO ZATAJIVANJE**

Dijabetička kardiomiopatija termin je koji opisuje zatajivanje srca kod bolesnika sa šećernom bolešću bez KBS-a, hipertenzije ili valvularne bolesti srca u podlozi. (63) Strukturalne promjene u srcu izazvane poremećenim staničnim metabolizmom u kardiomiocitima dovode do hipertrofije i fibroze lijeve klijetke uz razvoj dijastoličke disfunkcije. (64) Sistolička disfunkcija razvija se u kasnijim fazama bolesti s progresivnim smanjenjem ejekcijske frakcije (EF). (64)

Dvogodišnje praćenje bolesnika sa ŠBT2 s normalnom funkcijom lijeve klijetke i bez srčanog zatajivanja, valvularne greške ili ishemijske bolesti srca pokazalo je povezanost ŠBT2 i razvoj stadija B srčanog zatajivanja u kojem postoje strukturne promjene srca bez razvijenih znakova i simptoma zatajivanja srca. 30 bolesnika (10 %) razvilo je dijastoličku disfunkciju, 68 (23 %) hipertrofiju lijevog ventrikula, 102 (35 %) povećanje lijevog atrija, a 68 (23 %) globalnu longitudinalnu deformaciju (engl. global longitudinal strain, GLS). Zatajivanje srca javilo se u 45 bolesnika, od čega je 4 umrlo. (65)

Rizik za hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja povezan je s prisustvom fibrilacije atrija, povećanim ITM-om, smanjenjem eGFR-a i povišenjem vrijednosti HbA1c. (62)

## **MOŽDANI UDAR**

INTERSTROKE studija provedena je u 22 zemlje s ciljem otkrivanja rizičnih čimbenika za moždani udar i tipova moždanog udara koje uzrokuju. Rezultati studije pokazali su da oboljeli od šećerne bolesti imaju 35 % veći rizik za razvoj moždanog udara. (66)

Najsnažniji prediktivni čimbenici rizika za moždani udar su vrijednost HbA1c, SAP, trajanje šećerne bolesti i fibrilacija atrija. (62)

Meta analiza sačinjena od 102 prospektivne studije pokazala je da bolesnici sa šećerom bolešću imaju 2,27 puta veći rizik za razvoj ishemijskog, a 1,56 puta veći rizik za razvoj hemoragijskog moždanog udara. (67)

## **PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST**

Periferna arterijska bolest zahvaća distalne arterije pedo-kruralne regije te se okluzija dijagnosticira brahijalnim indeksom gležnja  $< 0,9$  (engl. *Ankle brachial index*, ABI).

Velika studija sačinjena od 1.921.260 ispitanika, od kojih je 34.198 dijagnosticirano sa ŠBT2, a 1.887.062 je bilo bez dijagnoze šećerne bolesti, imala je za cilj utvrditi povezanost ŠBT2 i različitih manifestacija KVB-a. (68) Tijekom 5,5 godina praćena 6.137 bolesnika sa ŠBT2



razvilo je svoj prvi kardiovaskularni incident, a najčešća manifestacija bila je PAD od koje je oboljelo 992 ispitanika (16,2 %). Bolesnici sa šećernom bolešću stariji od 65 godina imaju 2 puta veći rizik za razvoj PAD-a i 2,5 puta veći rizik za razvoj intermitentnih klaudikacija. (69)

## **LJJEKOVVI**

Terapija ŠBT2 kompleksna je i uz same lijekove zahtjeva promjenu stila života. Zdrava i pravilna prehrana i povećana tjelesna aktivnost uz odgovarajuću antihyperglikemijsku terapiju nužne su za postizanje ciljane glikemije i smanjenje akutnih i kroničnih komplikacija.

Danas dostupni antihyperglikemici su bigvanidi (metformin), sulfonilureja, tiazolidindioni, inhibitori dipeptidil peptidaze-4, blokatori  $\alpha$ -glukozidaze, meglitinidi, agonisti GLP-1 receptora i inhibitori SGLT-2 receptora.

Zbog posebno povoljnog dokazanog učinka agonista GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitora na kardiovaskularni sustav te dvije skupine lijekova bit će obrađene u zasebnom poglavlju.

### **BIGVANIDI (METFORMIN)**

Metformin je lijek prvog izbora za terapiju ŠBT2 i najčešći je propisivani antihyperglikemik zbog niza pozitivnih učinaka uz prihvatljivu cijenu. (70,71) Djeluje neutralno ili smanjuje tjelesnu masu te je povezan sa smanjenjem kardiovaskularne smrtnosti i sniženjem vrijednosti HbA1c za 1-1,5 %). (51,72)

Svoj glavni učinak ostvaruje na tkivu jetre gdje blokira enzim glicerofosfat dehidrogenazu u mitohondrijima hepatocita čime smanjuje pretvorbu laktata i glicerola u glukozu te suprimira glukoneogenezu. (73)

Najčešće nuspojave uključuju gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, proljev, povraćanje, napuhnutost. Laktacidoza je rijetka nuspojava, ali zbog njene ozbiljnosti ne preporučuje se davanje metformina bolesnicima s eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (71)

Postoje tri vrste pripravaka metformina ovisno o brzini otpuštanja u crijevu. Metformin s trenutnim otpuštanjem brzo se apsorbira, maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 3 sata i ima učestalije gastrointestinalne tegobe za razliku od metformina s produljenim ili odgođenim otpuštanjem koji vršak u plazmi postižu za 7 i 10 sati. (74) Metformin s odgođenim otpuštanjem produljenim boravkom u tankome crijevu ostvaruje interakciju s L-stanicama enterocita i potiče sekreciju GLP-1 i YPP (engl. *Peptide YY*) čime smanjuje inzulinsku rezistenciju. (75)

## **DERIVATI SULFONILUREJE**

Derivati sulfonilureje veže se za K-ATP kanale na  $\beta$ -stanicama u gušterači, zatvara ih i dovodi do depolarizacije stanica i sekrecije inzulina neovisne o glukozi.

Glibenklamid, lijek prve generacije, povezuje se s visokim rizikom za nastanak hipoglikemije, a ona je sama po sebi rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnog incidenta i smrtnost. (76) Derivati sulfonilureje druge generacije, glimepirid, glipizid i gliburid, visoko su učinkoviti i smanjuju vrijednost HbA1c za 1-2 %. (51,71) Iako su vrlo učinkoviti, derivati sulfonilureje mogu uzrokovati porast tjelesne mase i povećan rizik za razvoj hipoglikemija. (51) Primijenjeni kao monoterapija ili u kombinaciji s metforminom, derivati sulfonilureje nose veći rizik za razvoj hipoglikemija u odnosu na ostale antihyperglikemike primijenjene samostalno ili u kombinaciji s metforminom. (72)

## **TIAZOLIDINDIONI**

Tiazolidindioni rosiglitazon i pioglitazon aktiviraju PPAR- $\gamma$  receptore (engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) smještene u jezgri stanica i najveći učinak ostvaruju na masnome tkivu, jetri i mišićima. Svojim djelovanjem smanjuju koncentraciju triglicerida u jetri, povećavaju koncentraciju HDL kolesterola i adiponektina u plazmi uz smanjenje SMK i upalnih citokina. (77)

Primarna korist njihovog korištenja je smanjenje inzulinske rezistencije i očuvanje funkcije beta stanica. (51,77) Imaju dobar učinak na glikemiju i uzrokuju smanjenje vrijednosti HbA1c za 1-1,2 %. (51)

Negativna strana njihove primjene uključuje povećanje subkutanog masnog tkiva i retenciju vode čime dovode do povećanja tjelesne mase. (77) Ozbiljnije komplikacije uključuju rizik od kongestivnog srčanog zatajivanja, fraktura kostiju i karcinoma mokraćnog mjehura povezanog s pioglitazonom. (71)

## **DPP-4 INHIBITORI**

DPP4-inhibitore ili gliptine čine alogliptin, vildagliptin, saksagliptin, sitagliptin i linagliptin. DPP-4 enzim zaslužan je za razgradnju GLP-1 i GIP u crijevu, hormona koji potiču lučenje inzulina ovisnog o glukozi. Gliptini svojom blokadom DPP-4 enzima povećavaju koncentraciju GLP-1 i GIP-a (engl. *Gastric inhibitory polypeptide*) čime se potiče oslobađanje inzulina, smanjuje lučenje glukagona i usporava pražnjenje želuca. (78)

Ne uzrokuju hipoglikemiju ni povećanje tjelesne mase, a vrijednost HbA1c smanjuju za 0,75 % (51)

Neželjena strana primjene povezana je s bolovima u zglobovima i potencijalnim rizikom za akutni pankreatitis. (71) Saksagliptin, sitagliptin i alogliptin povezani su s mogućim razvojem zatajivanja srca te ih zbog toga FDA ne preporučuje kod bolesnika koji su razvili CHF. (76,78)

### **INHIBITORI $\alpha$ -GLUKOZIDAZE**

Akarboza i miglitol inhibitori su  $\alpha$ -glukozidaze, crijevnog enzima koji razgrađuje poli- i disaharide do glukoze. (51,79) Blokadom razgradnje složenijih ugljikohidrata smanjuju koncentraciju glukoze koja će se apsorbirati u crijevima i time neposredno smanjuju koncentraciju glukoze u krvi. (51)

Uzimaju se oralno, zajedno s većim obrocima, čime smanjuju postprandijalne fluktuacije u koncentraciji glukoze, a vrijednost HbA1c smanjuju za 1 %. (51,79)

Ostvarujući svoj primarni učinak u crijevima, njihove nuspojave su napuhnutost, mučnina, proljev i bolovi u abdomenu zbog čega se u terapiju trebaju uvesti postupno. (79)

### **MEGLITINIDI**

Repaglinid i nateglinid su inzulinski sekretagozi koji se vežu za K-ATP kanale na  $\beta$ -stanicama gušterače. Iako inaktiviraju isti receptor kao i sulfonilureja, imaju različita vezna mjesta i meglitinidi ostvaruju kraći kontakt s receptorom. (80)

Repaglinid smanjuje vrijednost HbA1c za 1,5-2,0 %, a nateglinid za 0,6-1,2 %. (80)

Djeluju kratko te su zbog toga pogodni za bolesnike koji nemaju ustaljen raspored obroka i jedu u nepravilnim razmacima zbog čega na terapiji sulfonilurejom mogu razviti hipoglikemiju. (81)

Meglitinidi i sami mogu izazvati hipoglikemiju, a porast na tjelesnoj masi sličan je onome koji izaziva sulfonilureja. (81)

## **STUDIJE KARDIOVASKULARNIH ISHODA AGONISTA GLP-1 RECEPTORA I SGLT-2 INHIBITORA**

Američka agencija za hranu i lijekove zajedno s drugim regulatornim agencijama 2008. godine donijela je odluku da svi novi antihyperglukemici moraju pokazati kardiovaskularnu sigurnost. U tu svrhu provode se studije o kardiovaskularnim ishodima svih novih lijekova koji izađu na tržište. Primarni ishod istraživanja su 3P-MACE (engl. *3 Point Major Adverse Cardiac Event*) ili 4P-MACE. U 3P-MACE spadaju smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, nefatalni srčani infarkt i nefatalni MU. U 4P-MACE dodatno se ubraja hospitalizacija zbog nestabilne angine.

### **AGONISTI GLP-1 RECEPTORA – ZNAČAJNE KLINIČKE STUDIJE**

#### **ELIXA STUDIJA**

Elixa studija proučavala je kardiovaskularne ishode liječenja liksisenatidom bolesnika koji su preboljeli AIM ili su bili hospitalizirani zbog nestabilne angine unazad 180 dana. Ukupno je bilo uključeno 6.068 oboljelih koji su bili liječeni liksisenatidom u maksimalnoj dozi od 20 µg ili placebo, a medijan praćenja iznosio je 25 mjeseci. Primarni ishod bio je 4P-MACE. On se dogodio kod 406 (13,4 %) bolesnika liječenih eksenatidom i 399 (13,2 %) bolesnika na placebo. Liksisenatid se pokazao neutralnim za kardiovaskularne ishode. (145)

#### **LEADER STUDIJA**

Leader studija dvostruko je slijepo istraživanje provedeno je na 9.340 bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom koji su primali tjednu subkutanu injekciju liraglutida ili placebo. Uključni kriteriji bili su dob iznad 50 godina uz postojeću barem jednu kardiovaskularnu bolest ili dob iznad 60 godina s barem jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika. Medijan praćenja bio je 3,8 godina. Primarni ishod bio je 3P-MACE. Primarni kardiovaskularni ishod dogodio se kod 608 (13,0 %) bolesnika na liraglutidu i 694 (14,9 %) bolesnika na placebo. Smrt zbog kardiovaskularnih razloga dogodila se kod 219 (4,7 %) u grupi liječenoj liraglutidom i u 278 (6,0 %) slučajeva u placebo grupi. Također je i smrt zbog bilo kojeg uzroka bila manja u liraglutid grupi (381 bolesnik – 8,2 %) u odnosu na placebo (447 bolesnik – 9,6 %). Liraglutid je doveo do čak 2,3 kg većeg gubitka tjelesne mase i smanjenja SAP-a za 1,2 mmHg od onog u placebo grupi. Liraglutid se pokazao superiornim u odnosu na placebo. (146)

## SUSTAIN-6 STUDIJA

Sustain-6 studija istraživala je učinak semaglutida na kardiovaskularni ishod u odnosu na placebo. 3.287 bolesnika randomizacijom je podijeljeno na tjednu dozu semaglutida od 0,5 ili 1,0 mg i na placebo tijekom 104 tjedna. Uključni kriteriji su bili dob iznad 50 godina uz postojeću barem jednu kardiovaskularnu bolest ili dob iznad 60 godina s barem jednim kardiovaskularnim čimbenikom rizika. Primarni ishod činio je 3P-MACE. On se dogodio kod 108 (6,6 %) bolesnika na semaglutidu i 146 (8,9 %) bolesnika na placebo. Nefatalni srčani infarkt zabilježen je u 2,9 % ispitanika na semaglutidu i na 3,9 % na placebo. Nefatalni moždani udar javio se u 1,6 % slučajeva u skupini na semaglutidu, za razliku od placebo grupe gdje se javio u 2,7 % slučajeva. Stopa smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka bila je podjednaka u obje skupine. Prosječan gubitak na tjelesnoj masi bio je za 2,9 kg veći u skupini koja je primala 0,5 mg semaglutida i čak za 4,3 kg veći u skupini koja je primala 1,0 mg semaglutida. Smanjenje prosječnog SAP-a bilo je za 1,3 mmHg više u skupini koja je primala 0,5 mg semaglutida i čak za 2,6 mmHg više u skupini s 1,0 mg semaglutida. Semaglutid je snizio rizik za primarni ishod za 26 % u odnosu na placebo. (147)

## EXSCEL STUDIJA

Exscele studija ispitala je učinak eksenatida na kardiovaskularni sustav kod bolesnika sa ŠBT2, sa ili bez prethodno dijagnosticiranim KVB-om (73,1 % imalo je prethodno dijagnosticiranu KVB) Eksenatid se injicirao subkutano jednom tjedno u dozi od 2 mg. Medijan praćenja 14.752 bolesnika iznosio je 3,2 godine. Primarni ishod je činio 3P-MACE. On je zabilježen kod 839 (11,4 %) bolesnika na eksenatidu i 905 (12,2 %) bolesnika na placebo. Eksenatid se pokazao neinferiornim u odnosu na placebo. (148)

## PIONEER-6 STUDIJA

Pioneer-6 dvostruko je slijepo istraživanje koje je ispitalo kardiovaskularni učinak oralnog semaglutida kod bolesnika starijih od 50 godina s razvijenom kardiovaskularnom ili kroničnom bolešću bubrega i kod bolesnika starijih od 60 godina s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima. Primarni ishod činio je 3P-MACE. Ukupno je bilo 3.183 bolesnika i medijan praćenja iznosio je 15,9 mjeseci. Primarni ishod dogodio se kod 61 (3,8 %) bolesnika na semaglutidu i 76 (4,8 %) bolesnika na placebo. Smrt zbog bilo kojeg uzroka dogodila se u 1,8 % slučajeva kod bolesnika liječenih semaglutidom i 2,8 % u placebo grupi. Oralni semaglutid pokazao se neinferiornim u odnosu na placebo. (149)

## HARMONY STUDIJA

Harmony studija istraživala je učinak tjedne subkutane injekcije albiglutida na kardiovaskularni sustav kod osoba iznad 40 godina s razvijenom KVB. Ukupno je bilo 9.463 sudionika i medijan praćenja iznosio je 1,6 godina. Primarni ishod bio je 3P-MACE te se dogodio u 338 (7 %) bolesnika na albiglutidu i 428 (9 %) bolesnika liječenih placebom. Albiglutid se pokazao superiornim u odnosu na placebo. (150)

## REWIND STUDIJA

Rewind studija proučavala je učinak subkutane injekcije dulaglutida na kardiovaskularni ishod. Uključni kriteriji bili su dob iznad 50 s razvijenom KVB ili dob iznad 55 godina sa subkliničkom vaskularnom bolešću ili dob iznad 60 godina s dva ili više kardiovaskularna rizična čimbenika. Primarni ishod bio je 3P-MACE. Ukupno je sudjelovalo 9.901 bolesnika i medijan praćenja iznosio je 5,4 godine. Primarni se ishod dogodio kod 594 (12,0 %) bolesnika liječenih dulaglutidom i 663 (13,4 %) bolesnika na placebo. Potvrđena je superiornost dulaglutida u odnosu na placebo. (151)

## **SGLT-2 INHIBITORI – ZNAČAJNE KLINIČKE STUDIJE**

### EMPA-REG STUDIJA

Empa-reg studija proučavala je učinak empagliflozina na kardiovaskularni sustav u odnosu na placebo. Empagliflozin se primjenjivao u obliku tablete jedanput na dan u dozi od 10 ili 25 mg. Primarni ishod bio je 3P-MACE. Sekundarni ishod uključivao je i hospitalizaciju zbog nestabilne angine. Ukupno je sudjelovalo 7.020 bolesnika i medijan praćenja iznosio je 3,1 godinu. Sudionici su bili stariji od 18 godina, uz ITM > 45 kg/m<sup>2</sup> i s eGFR > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> te su morali imati razvijenu KVB. Prije randomizacije nisu smjeli primati antihiperglikemijsku terapiju barem 12 tjedana, a vrijednost HbA1c trebala je biti 7,0-9,0 % ili su primali terapiju uz vrijednosti HbA1c 7,0-10,0 %. Primarni ishod dogodio se kod 490 (10,5 %) bolesnika liječenih empagliflozinom i 282 (12,1 %) bolesnika na placebo. Nije bilo značajne razlike u incidenciji srčanog infarkta ili MU-a. Empagliflozin je značajno smanjio stope smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka (3,7 %) u odnosu na placebo (5,9 %), kao i hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja (2,7 % u odnosu na 4,1 % s placebom) te smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (5,7 % u odnosu na 8,3 % s placebom). Utvrđeno je smanjenje relativnog rizika smrtnosti od

kardiovaskularnih uzroka za 38 %, relativnog rizika za hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja za 35 % i rizika smrti od bilo kojeg uzroka za 32 %. Potvrđen je superioran učinak empagliflozina u odnosu na placebo. (152)

#### CANVAS STUDIJA

Canvas studija proučavala je kardiovaskularni učinak kanagliflozina. Ispitanici su bili stariji od 30 godina s razvijenom KVB ili povećanim rizikom za njen razvoj. eGFR je morao biti iznad 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Kanagliflozin se uzimao oralno u dozi od 100 ili 300 mg jedanput dnevno. Svi su ispitanici prva 2 tjedna bili na placebo. Primarni ishod bio je 3P-MACE. Studija je uključivala 10.142 bolesnika s medijanom praćena od 188,2 tjedna. Stopa primarnog ishoda za kanagliflozin iznosila je 26,9, a za placebo 31,5. Potvrđena je superiornost kanagliflozina u odnosu na placebo, ali je utvrđen nešto veći rizik za distalne amputacije donjih udova. (153)

#### VERTIS CV STUDIJA

Vertis CV dvostruko je slijepo istraživanje o učinku ertugliflozina na kardiovaskularni sustav. Ukupno je sudjelovalo 8.246 bolesnika i medijan praćenja iznosio je 3,5 godine. Sudionici su bili stariji od 40 godina s razvijenom kardiovaskularnom bolešću. Ertugliflozin se uzimao jednom dnevno u dozi od 5 ili 15 mg. Primarni ishod bio je 3P-MACE. Primarni ishod javio se u jednakom postotku u svim skupinama i iznosio je 11,9 %. Ertugliflozin pokazao se neinferionim u odnosu na placebo. (154)

#### DECLARE-TIMI STUDIJA

Declare-timi studija proučavala je učinak dapagliflozina na kardiovaskularni ishod kod bolesnika starijih od 40 godina s razvijenom KVB ili više rizičnih čimbenika za njen razvoj. eGFR je morala biti iznad 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Studija je pratila 17.160 ispitanika, a medijan praćenja iznosio je 4,2 godine. Bolesnici su prvo 4-8 tjedana primali placebo. Doza dapagliflozina iznosila je 10 mg na dan. Nije utvrđeno značajno smanjenje rizika za razvoj AIM ili MU, ali je smanjila rizik smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka i hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. (155)

## **ANTIHIPERGLIKEMICI S DOKAZANIM KARDIOPROTEKTIVNIM UČINKOM**

Prema europskim i američkim smjernicama bolesnicima s razvijenom aterosklerotskom bolesti srca i krvnih žila ili utvrđenim čimbenicima visokog rizika za njen razvoj (kao što su dob > 55 godina uz stenozu koronarne, karotidne ili arterije nogu > 50 % ili hipertrofija lijeve klijetke) i bolesnicima sa zatajivanjem srca ili kroničnom bubrežnom bolešću preporuča se propisivanje SGLT-2 inhibitora ili agonista GLP-1 receptora s dokazanom kardiovaskularnom koristi za kontrolu glikemije neovisno o vrijednosti HbA1c i korištenju metformina uz uzimanje u obzir specifičnih faktora vezanih uz bolesnika. (71,82) Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti također stavljaju metformin kao lijek prvog izbora, međutim naglašavaju važnost individualnog pristupa i procjenu kardiovaskularnog rizika, te odabir antihyperglikemika u skladu s time. (83)

### **AGONISTI GLP-1 RECEPTORA**

Glukagonu sličan peptid-1 crijevni je peptid koji spada u skupinu inkretina, hormona koji potiču povećano stvaranje i lučenje inzulina kao odgovor na oralni unos nutrijenata. (84,85) GLP-1 izlučuju enteroendokrine L-stanice tankog crijeva, a inkretinski učinak očituje se lučenjem većih koncentracija inzulina na glukozu unesenu *per os* od jednake doze glukoze dane intravenski. (86)

U plazmi opstaju 1-2 minute nakon čega podliježu razgradnji enzimom dipeptidil peptidazom-4. Vežu za receptore na  $\beta$ -stanicama gušterače, aktiviraju kaskadu vezanu za G-protein i tako uzrokuju sekreciju inzulina. (87) GLP-1 dobiva na važnosti nakon otkrića GLP-1 receptora na ostalim organima čime je omogućen bolji uvid u njegovu metaboličku ulogu koja je veća od same inzulinske sekrecije. Metabolički učinci GLP-1 mnogostruki su i uzročno-posljedično su povezani. Djeluje direktno na tkivo gušterače, bubrega, srca, crijeva, mozga i na imunosne stanice. (84,87)

Glavni učinak ostvaruje u tkivu gušterače gdje potiče sintezu i lučenje inzulina u beta stanicama, a vezanjem za  $\delta$ -stanice i poticanjem lučenja somatostatina blokira lučenje glukagona. (85,87,88) Uz to, djeluje protektivno na tkivo gušterače poticanjem proliferacije i sprječavanjem apoptoze beta stanica. (85,88) U crijevima smanjuje sekreciju lipoproteina, u



srcu potiče iskorištavanje glukoze umjesto SMK, povećava ekskreciju natrija bubregom i smanjuje unos hrane stvarajući osjećaj sitosti u mozgu. (87)

GLP-1 receptori smješteni u mozgu omogućuju djelovanje ovog peptidnog hormona na korteks, hipotalamus i hipokampus putem aferentnih vagalnih neurona. (84,87) Djelujući preko središnjeg živčanog sustava, GLP-1 tim putem indirektno smanjuje sintezu glukoze u jetri (koju smanjuje i povećanim lučenjem inzulina), blokira lipolizu u masnom tkivu i usporava motilitet crijeva i pražnjenje želuca. (87)

Inkretini su zaduženi za lučenje gotovo  $\frac{3}{4}$  inzulina nakon obroka. (84,89) Većina istraživanja pokazuje da bolesnici sa ŠBT2 imaju smanjenu koncentraciju GLP-1 zbog smanjenog lučenja i ubrzane razgradnje GLP-1 u cirkulaciji, ali meta analiza iz 2013. godine kao potencijalni mehanizam navodi i smanjenu osjetljivost tkiva na inkretine. (90) Uzimajući u obzir složenu podlogu za razvoj ŠBT2 i komorbiditete koji s njom dolaze poput pretilosti, hipertenzije i ateroskleroze; možemo zaključiti da učinci GLP-1, kao što su povećanje sinteze i lučenja inzulina uz smanjenje lučenja glukagona, stvaranje osjećaja sitosti i usporeno pražnjenje želuca, mogu značajno utjecati na tijek ŠBT2 i njezinih komorbiditeta. Brza razgradnja GLP-1 putem DPP-4 enzima onemogućila je njegovu direktnu primjenu u terapiji ŠBT2 te su razvijeni i sintetski analozi GLP-1 receptora koji su otporni na razgradnju i ostvaruju duži učinak od humanog GLP-1.

Agonisti GLP-1 receptora mogu se podijeliti na kratkodjelujuće (liksisenatid i eksenatid) i dugodjelujuće (eksenatid produljenog otpuštanja, liraglutid, dulaglutid i semaglutid). Primjenjuju se subkutano, a semaglutid je dostupan i kao tableta za oralnu primjenu. (91) Bez obzira na poluvijek života, obje vrste lijekova kontroliraju glikemiju natašte i nakon obroka, iako kratkodjelujući agonisti GLP-1 receptora primarno smanjuju postprandijalnu glikemiju usporevajući pražnjenje želuca, a dugodjelujući ostvaruju bolji učinak na glikemiju natašte. (92,93) Dugodjelujući agonisti također imaju manje fluktuacije u plazmatskim koncentracijama i manje gastrointestinalnih nuspojava. (92) Glavni neželjeni učinci javljaju se u probavnom sustavu i uključuju mučninu, povraćanje i proljev. (93) Ranija povezanost s razvojem akutnog pankreatitisa i karcinoma gušterače pobijena je novijim istraživanjima, ali je utvrđena povećana incidencija žučnih kamenaca. (93)

## MOGUĆI MEHANIZMI POVOLJNOG UČINKA AGONISTA GLP-1 RECEPTORA NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV

### SMANJENJE TJELESNE MASE

Veliko retrospektivno istraživanje pokazalo je superioran učinak agonista GLP-1 receptora na smanjenje tjelesne mase u odnosu na DPP-4 inhibitor i inzulin. Bolesnici liječeni eksenatidom izgubili su  $3,0 \pm 7,33$  kg za razliku od bolesnika na terapiji sitagliptinom koji su izgubili  $1,1 \pm 5,39$  kg, dok su bolesnici liječeni inzulinom dobili  $0,6 \pm 9,49$  kg. (94) Nakon tri mjeseca terapije liraglutidom kod bolesnika sa ŠBT2 utvrđeno je smanjenje prosječne tjelesne mase za 2 kg, a nakon šest mjeseci prosječno smanjenje iznosilo je 5 kg. (95) U dvostuko slijepom istraživanju provedenom na pacijentima s pretilošću ( $ITM > 30-45$  kg/m<sup>2</sup>) nakon 12-tjedne terapije semaglutidom došlo je do prosječnog smanjenja tjelesne mase za 5 kg. (96) Rezultati meta analize iz 2014. pokazuju da liksisenatid smanjuje tjelesnu masu za 0,65 kg više od placeba, ali u manjoj mjeri u odnosu na liraglutid (gubitak 1,6 kg s liksisenatidom u odnosu na gubitak 2,4 kg s liraglutidom). (97) Doza od 0,5 mg dulaglutida tjedno nakon 26 tjedana smanjila je tjelesnu masu bolesnika za  $1,36 \pm 0,24$  kg, a doza od 1,5 mg dulaglutida smanjila je tjelesnu masu za  $2,29 \pm 0,24$  kg. (98) Sustavni pregled i meta analiza iz 2015. potvrdila je redukcijski učinak agonista GLP-1 receptora na tjelesnu masu kod pretilih bolesnika sa ŠBT2 uz male i beznačajne razlike u gubitku kilograma između različitih agonista. (99)

### POBOLJŠANJE LIPIDNOG PROFILA

Agonisti GLP-1 receptora povezani su sa smanjenjem serumske koncentracije triglicerida, LDL kolesterola, ukupnog kolesterola i apolipoproteina B48. (94,95,100) Sustavni pregled i meta analiza sastavljena od 35 randomiziranih kliničkih ispitivanja s ukupno 14.340 bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora, tradicionalnim antihiperглиkemicima ili inzulinom potvrdila je poboljšanu kontrolu lipidnog profila kod bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora, prvenstveno koncentracija LDL kolesterola, triglicerida i ukupnog kolesterola. (101)

### SNIŽENJE ARTERIJSKOG TLAKA

Istraživanja pokazuju da agonisti GLP-1 receptora smanjuju SAP za 2-7 mmHg. (94,95) Randomizirano kliničko istraživanje pokazalo je da dulaglutid smanjuje dnevni i noćni SAP neovisno o godinama, početnom arterijskom tlaku, promjeni tjelesne mase ili antihipertenzivnoj terapiji koju bolesnik prima. (102) Sistematski pregled i meta analiza sastavljena od 11

randomiziranih kliničkih istraživanja i 9.890 bolesnika pokazala je da oralni semaglutid snižava SAP za 3,14 mmHg u odnosu na placebo te 1,46 mmHg u usporedbi s ostalim antihiperглиkemicima. (103) Bolesnici liječeni liraglutidom tijekom 5 tjedana imali su prosječno sniženje 24-satnog SAP-a za 5,73 mmHg. (104) Eurexa studija o kardiovaskularnim rizicima kod bolesnika sa ŠBT2 pokazala je da je grupa bolesnika koja je uzimala eksenatid uz metformin nakon 36 tjedana terapije imala značajno sniženje SAP-a te ih je 43,2 % postiglo ciljane vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka < 130 mmHg, u usporedbi s 34,7 % oboljelih koji su primali SU uz metformin. (105)

#### POBOLJŠANJE ENDOTELNE FUNKCIJE I SMANJENJE UPALE

GLP-1 popravlja endotelnu funkciju, potiče vazodilataciju i djeluje protupalno i antioksidativno neovisno o inzulinu, iako zajedno s inzulinom ostvaruje snažniji učinak. (106) Kod bolesnika sa ŠBT2 i KBS-om infuzija GLP-1 poboljšala je postojeću endotelnu disfunkciju i dovela do vazorelaksacije. (107) Terapija liraglutidom tijekom 12 tjedana smanjila je sintezu ROS-a i smanjila mRNA ekspresiju upalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , JNK-1, TLR-2, TLR-4 i SOCS-3 u mononuklearnim stanicama. (108)

#### ANTIATEROSKLEROTSKI UČINAK

Liraglutid je u apolipoprotein E knockout (ApoE $-/-$ ) mišjem modelu usporio progresiju rane aterosklerotske bolesti, stabilizirao postojeće aterosklerotske plakove i spriječio njihovo daljnje nastajanje. (109) Semaglutid i liraglutid su u ApoE $-/-$  i LDLr $-/-$  deficitarnim miševima spriječili progresiju ateroskleroze u aorti. (110) Semaglutid je smanjio genetsku ekspresiju upalnih citokina u aterosklerotskoj aorti, a liraglutid je smanjio progresiju plakova u aorti i daljnje zadebljanje *tunice intime*. (110) Liraglutid primjenjivan tijekom 8 mjeseci kod bolesnika sa ŠBT2 doveo je do smanjenja debljine *tunice intime i medie* u karotidnoj arteriji za 0,25 mm. (111) Randomiziranim kliničkim istraživanjem koje je trajalo 52 tjedna eksenatid je smanjio debljinu *tunice intime i medie* kod oboljelih od ŠBT2 za 0,14 mm više od inzulina. (112) Dulaglutid je u ljudskim endotelnim stanicama aorte spriječio pogoršanje mitohondrijske disfunkcije, smanjio sintezu proupalnih citokina kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6 i MCP-6 te smanjio ekspresiju adhezijskih molekula VCAM-1 i E-selektina. (113)

#### SMANJENJE ISHEMIJE MIOKARDA

Bolesnici sa srčanim infarktom s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-Elevation myocardial infarction*, STEMI) koji su liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) bili su podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna tri dana primala eksenatid subkutano, a druga fiziološku otopinu. (114) Grupa bolesnika liječena eksenatidom imala je manje koncentracije kreatin kinaze MB, troponina-1 i smanjenju veličinu i masu infarkta nakon 38 dana te veću ejskijsku frakciju lijeve klijetke nakon 6 mjeseci. (114) Također, 72-satna infuzija eksenatida nakon angioplastike kod bolesnika s AMI-jem i ejskijskom frakcijom < 40 % poboljšala je ejskijsku frakciju lijeve klijetke, end-sistolički volumen lijeve klijetke i udarni volumen. (115)

## **SGLT-2 INHIBITORI**

Unutar 24 sata se kroz bubrežni glomerul profiltrira 180 g glukoze i ista se ta količina reapsorbira nazad u krvotok preko proksimalnih kanalića. (116) U fiziološkim uvjetima nema izlučivanja glukoze urinom i za to su zaslužni receptori za kotransport glukoze i natrija smješteni na apikalnoj membrani proksimalnih tubula. SGLT-2 receptori smješteni su u S1 segmentu proksimalnih tubula i smatraju se specifičnima za tkivo bubrega, iako se u malim količinama mogu naći u mozgu, jetri, srcu, štitnjači i mišićima. (116,117) SGLT-1 receptori šire su rasprostranjeni i mogu se naći u crijevima, mozgu, srcu, prostati, testisima i traheji, a u bubregu su smješteni u distalnijem S2/S3 segmentu. (116,117) SGLT-2 receptori niskog su afiniteta, ali visokog kapaciteta za transport glukoze i zaslužni su za reapsorpciju 90 % filtrirane glukoze, za razliku od SGLT-1 receptora koji imaju visok afinitet, ali nizak kapacitet za glukozu te reapsorbiraju ostalih 10 % glukoze. (116)

Bubrežni prag za glukozu iznosi 10 mmol/L, što znači da će svaka veća koncentracija glukoze uzrokovati njeno izlučivanje urinom. Kod bolesnika sa ŠBT2 uočeno je povećanje bubrežnog prag za glukozu i njenog transportnog maksimuma (T<sub>mg</sub>), čak i kod oboljelih koji su održavali vrijednost HbA1c < 6,5 %, (118,119) a taj se učinak pripisuje povišenim koncentracijama glukoze u bubregu koja uzrokuje povećanu ekspresiju i aktivnost SGLT-2 receptora. (120) Ovu pojavu neki objašnjavaju kao dio mehanizma prilagodbe u kojem organizam nastoji sačuvati što više glukoze kao energetskeg izvora za mozak, ali u šećernoj je bolesti upravo taj višak glukoze uzrok njenom poremećenom iskorištavanju za dobivanje energije. (116)

SGLT receptori zajedno s glukozom transportiraju i natrij natrag u krvotok. Glukoza i natrij oboje su osmotski aktivni što znači da će kretanjem između različitih tjelesnih tekućina sa

sobom povlačiti vodu. Patofiziološki gledano, povećana reapsorpcija glukoze i natrija u bubregu bolesnika sa ŠBT2 uzrokovat će i veću reapsorpciju vode. To sve skupa rezultira povećanim volumenom koji se vraća natrag u krvotok te time uzrokuje ekspanziju izvanstaničnog odjeljka tekućina. (116) Povećanje volumena krvi samo po sebi stvara dodatno opterećenje na srčanu pumpu, kao i na krvne žile, jer se povećanjem pritiska na stijenke žila pogoršava hipertenzija i stvara dodatno tlačno opterećenje na srce. Osim toga, povećanim povratom glukoze podržava se glukotoksični učinak na stanice, pogoršava se postojeći metabolički poremećaj i upalno stanje. Stavimo li ove posljedice u kontekst ŠBT2 koja sa sobom nosi niz nabrojanih komorbiditeta kao što su hipertenzija, kronično srčano zatajivanje ili pretilost, možemo zaključiti kako inhibicija SGLT-2 receptora u bubregu predstavlja veliku potencijalnu korist za cjelokupni organizam kod oboljelih od ŠBT2.

Danas dostupni SGLT-2 inhibitori su empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin i ertugliflozin. Imaju podjednaka poluvremena života koja variraju od 10,6 do 16,6 sati i svi se metaboliziraju konjugacijom u jetri te se izlučuju bubregom. (121) Uzimaju se oralno u obliku tablete jedanput na dan. Razlikuju se prema bioraspoloživosti i afinitetu za SGLT-2 receptore. Kanagliflozin ima najmanju bioraspoloživost (65 %), dok ertugliflozin ima gotovo 100 %. (121) Afinitet za SGLT-2 receptore pada u nizu ertugliflozin > empagliflozin > dapagliflozin > kanagliflozin. (121) Najčešća nuspojava su genitourinarne gljivične infekcije. (118) Tzv. euglikemijska DKA rijetka je nuspojava koja se javljala kod bolesnika s povećanim rizikom za njen razvoj. To su bili dugogodišnji bolesnici sa ŠBT2 i s manjkom inzulina, koji su bili podvrgnuti napornoj tjelovježbi, operaciji ili teškim infekcijama. (122) Preporuča se prekid terapije prije operacije kako bi se izbjegao rizik za razvoj DKA. (71) Zbog povećane diureze postoji rizik za volumnu depleciju i razvoj hipotenzije. (71) SGLT-2 inhibitori glikemiju kontroliraju putem bubrega te se ne smiju primijeniti ukoliko je  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , a terapija se mora obustaviti ukoliko  $eGFR$  padne ispod  $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

## **MOGUĆI MEHANIZMI POVOLJNOG UČINKA SGLT-2 INHIBITORA NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV**

### **SMANJENJE TJELESNE MASE**

Smatra se da povećano izlučivanje glukoze urinom izazvano SGLT-2 inhibitorima dovodi do negativne energijske bilance u organizmu i gubitka 200-300 kcal/dan. (93) Faze 3 kliničkih istraživanja učinka SGLT-2 inhibitora pokazuju gubitak od 2,5-4,0 kg. (123) Retrospektivna studija provedena je u Velikoj Britaniji na bolesnicima sa ŠBT2 kojima je dapagliflozin uveden kao dio trojne terapije, dvojne terapije s metforminom ili kao dodatak inzulinu. (124) Rezultati su utvrdili smanjenje tjelesne mase za 2,6 kg 14-90 dana nakon početka terapije dapagliflozinom s konačnim gubitkom 4,6 kg nakon 180 dana terapije. (124) Gubitak na tjelesnoj masi postiže maksimum za 6 mjeseci, ali studije pokazuju da se održava do čak 102 tjedna. (125,126)

#### POBOLJŠANJE LIPIDNOG PROFILA

SGLT-2 inhibitori povezuju se s povišenjem koncentracije HDL kolesterola, ali i LDL kolesterola u krvi. (127,128) Meta analiza sastavljena od 34 randomizirana klinička ispitivanja s ukupno 9.154 bolesnika pokazala je da SGLT-2 inhibitori povećavaju serumsku koncentraciju HDL i LDL kolesterola uz smanjivanje koncentracije triglicerida. (129)

#### SNIŽENJE ARTERIJSKOG TLAKA

Uočeno je sniženje SAP i DAP 14-90 dana nakon započete terapije dapagliflozinom uz snižavanje i nakon 180. dana terapije. (124) Iako je Meta analiza o učinku SGLT-2 inhibitora na sistolički i dijastolički arterijski tlak utvrdila je sniženje SAP-a za 2,46 mmHg, a dijastoličkog arterijskog tlaka (engl. *diastolic arterial pressure, DAP*) za 1,46 mmHg. (130) Meta analiza o učinku SGLT-2 inhibitora na 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) pokazala je sniženje SAP-a za 3,76 mmHg, a DAP-a za 1,83 mmHg. (131)

#### POBOLJŠANJE SRČANOG METABOLIZMA

Zdravo srce kao glavne izvore energije koristi SMK i glukozu te je sposobno mijenjati supstrate za oksidaciju ovisno o metaboličkim potrebama u trenutku. (132) U ŠBT2 povišene su koncentracije SMK-a i srce ih koristi kao glavni izvor ATP-a.  $\beta$ -oksidacija SMK koristi više kisika od glikolize za produkciju ATP-a zbog čega pada srčana učinkovitost i povećava se stvaranje njihovih toksičnih metabolita koji potiču apoptozu kardiomiocita i dovode do dijastoličke disfunkcije. (133,134) Otkriveno je da srce u opterećenju daje prednost ketonskim tijelima pred SMK i glukozom (135) te se ketonska tijela povezuju s vazodilatacijom i poboljšanjem protoka kroz miokard, povećanjem srčane frekvencije i učinkovitosti srca. (136)

SGLT-2 inhibitori povisuju koncentraciju ketonskih tijela u krvi te tako osiguravaju dodatan i učinkovit izvor energije srcu u zatajivanju. (137)

#### SMANJENJE FIBROZE MIOKARDA

SGLT-2 inhibitori imaju potencijalan antifibrotski učinak. Dapagliflozin je na štakorskom postinfarktnom modelu uzrokovao povećanu stimulaciju M2 makrofaga i inhibirao diferencijaciju miofibroblasta te tako smanjio sintezu kolagena u postinfarktnoj remodelaciji srca. (138) Empagliflozin je na ljudskim stanicama srčanih fibroblasta smanjio remodelaciju ekstracelularnog matriksa i ekspresiju profibrotičkih markera kao što su COL1A1, ACTA2, CTGF, FN1 i MMP-2. (139)

#### SMANJENJE PROUPALNIH ADIPOKINA I EPIKARDIJALNOG MASNOG TKIVA

Nakon 52 tjedna terapije kanagliflozin je smanjio serumsku koncentraciju proupalnog adipokina leptina za 25 %, a povećao koncentraciju protuupalnog adiponektina za 17 %. (140) Dapagliflozin je značajno smanjio volumen epikardijalnog masnog tkiva nakon 6-mjesečne primjene. (141)

#### POBOLJŠANJE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

SGLT-2 inhibitori poticanjem osmotske diureze dovode do smanjena predopterećenja i poboljšanja rada srčane pumpe. (142) U istraživanje o učinku dapagliflozina na srčano zatajivanje bili su uključeni bolesnici sa stadijem NYHA II-IV i ejekcijskom frakcijom < 40 % uz povišen NT-proBNP. (143) Rezultati su pokazali da je dapagliflozin smanjio rizik za pogoršanje zatajivanja srca i smrt od kardiovaskularnog incidenta kod bolesnika s i bez dijabetesa. (143) Nakon 6 mjeseci primjene empagliflozina kod bolesnika sa ŠBT2 i KBS-om utvrđeno je prosječno smanjenje mase lijeve klijetke (engl. *Left ventricular mass index*, LVMI) za 2,6 g/m<sup>2</sup>. (144)

## ZAKLJUČAK

Šećerna bolest tipa 2 i kardiovaskularne bolesti predstavljaju izniman teret za zdravstveni sustav. ŠBT2 i KVB preklapaju se u rizičnim čimbenicima i patofiziologiji te se njihova uzročno-posljedična povezanost sve više stavlja u prvi plan terapijskog pristupa. Agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori donijeli su prekretnicu u terapiji bolesnika sa ŠBT2 i KVB-om. Točan mehanizam njihovog kardioprotektivnog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, ali studije neupitno pokazuju njihov neštetan, odnosno superioran učinak u smanjenju kardiovaskularne smrtnosti i rizika od kardiovaskularnih događaja (srčanog infarkta, moždanog udara ili srčanog zatajivanja), stoga ih međunarodne i hrvatske smjernice stavljaju u vrh terapijskog algoritma u liječenju šećerne bolesti tipa 2.

Svi navedeni mehanizmi samo djelomično mogu objasniti kardioprotektivni učinak agonista GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitora, stoga su potrebna daljnja istraživanja koja će dodatno objasniti njihov učinak na kardiovaskularni sustav, smanjenje KV smrtnosti i KV događaja.



## ZAHVALE

Veliku zahvalnost dugujem svome mentoru izv. prof. dr. sc. Dariu Raheliću, dr. med. na savjetima, pruženoj prilici i iskazanome povjerenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Najveća zahvala ide mojoj majci Ivanki, mome životnom uzoru, koja mi je pružila bezuvjetnu potporu i ljubav tijekom cijelog studija. Hvala mojoj braći i sestrama, Josipu, Luki, Marijani i Andrijani, koji su pokazali strpljivost, razumijevanje i ohrabivali me u svim trenucima.

Zahvaljujem i svim prijateljima na smijehu, zabavi, potpori i zajedničkom učenju tijekom studija.

## REFERENCE

1. Standards of Medical Care in Diabetes—2021 Abridged for Primary Care Providers . Clinical Diabetes [Internet]. 2021 Jan 1 [pristupljeno 23.06.2021.];39(1):14–43. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/cd21-as01>
2. Risk NCD, Collaboration F. Worldwide trends in diabetes since 1980 : a pooled analysis of 751 population-based studies with 4 · 4 million participants. The Lancet [Internet]. 2016;387(10027):1513–30. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
3. International Diabetes Federation. Worldwide toll of diabetes. Diabetes Atlas [Internet]. 2019;9–11. Dostupno na: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
4. Mortality and global health estimates [Internet]. [pristupljeno 06.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
5. Altobelli E, Angeletti PM, Profeta VF, Petrocelli R. Lifestyle Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus and National Diabetes Care Systems in European Countries. Nutrients. 2020 Sep;12(9).
6. Deaths from diabetes in EU regions - Products Eurostat News - Eurostat [Internet]. [pristupljeno 07.06.2021.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20191114-1>
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDIAB. National Diabetes Registry CroDiab. Izvješće za 2020. Poljičanin T, Benjak T, ur. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [pristupljeno 07.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/05/Izvješće-za-2020.-godinu.pdf>
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2017. godini. Erceg M, Miler Knežević A, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 07.06.2021] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten\\_\\_Umrlj-\\_2017-2.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten__Umrlj-_2017-2.pdf)
9. Galicia-garcia U, Benito-vicente A, Jebari S, Larrea-sebal A. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. :1–34.
10. Kaku K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and. 2010;138(1):41–6.

11. Lee PG, Halter JB. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: Clinical considerations. *Diabetes Care*. 2017;40(4):444–452.
12. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, van Stappen V, Latomme J, i sur. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: A narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]. 2020;20(Suppl 1):1–13. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-019-0463-3>
13. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, i sur. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020;63(3):453–461.
14. Meeks KAC, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJAJ, Modesti PA, Stronks K, i sur. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe : a systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2016;11(3):327–340.
15. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, i sur. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: The EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56(1):60–69.
16. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE* 13(3): 1-27. *PLoS ONE* [Internet]. 2018;1–27. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5860745/pdf/pone.0194127.pdf>
17. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, i sur. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*. 2017;32(5):363–375.
18. al Tunaiji H, Davis JC, Mackey DC, Khan KM. Population attributable fraction of type 2 diabetes due to physical inactivity in adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1–9.
19. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2018;14(2):88–98. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

20. Rajaobelina K, Dow C, Romana Mancini F, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Balkau B, i sur. Population attributable fractions of the main type 2 diabetes risk factors in women : findings from the French E3N Cohort. Dostupno na: doi: 10.1111/1753-0407.12839
21. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2016;23(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
22. Rice Bradley BH. Dietary Fat and Risk for Type 2 Diabetes: a Review of Recent Research. *Current Nutrition Reports*. 2018;7(4):214–226.
23. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:395–423.
24. Smirčić-Duvnjak L. Pathophysiology of the metabolic syndrome [Patofiziologija metaboličkog sindroma]. *Medicus* [Internet]. 2004;13(2):151–61. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19007>
25. Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2020;6(1):1–20. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
26. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis , hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Publishing Group* [Internet]. 2016;12(4):222–232. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>
27. Ortiz MR. Hypoglycemia in Diabetes. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. 2017;52(4):565–574. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.006>
28. A report form the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2005;28(5):1245 LP – 1249. Dostupno na: <http://care.diabetesjournals.org/content/28/5/1245.abstract>
29. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, i sur. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–1395.
30. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliandolo A, Chiambretti A, i sur. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(7):736–743.

31. Kreider KE, Gabrielski AA, Hammonds FB. Hyperglycemia Syndromes. *Nursing Clinics of North America*. 2018;53(3):303–317.
32. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2017;101(3):587–606. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.011>
33. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–1343.
34. Lechner J, Leary OEO, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Research* [Internet]. 2017; Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
35. Ebnetter A, Zinkernagel MS. Novelties in diabetic retinopathy. *Endocrine Development*. 2016;31:84–96.
36. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(6).
37. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, i sur. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–1682.
38. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2017;255(1):1–6. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-016-3548-y>
39. Gardner TW, Sundstrom JM. A proposal for early and personalized treatment of diabetic retinopathy based on clinical pathophysiology and molecular phenotyping. *Vision Research* [Internet]. 2017;139:153–60. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.006>
40. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy [Internet]. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18(1):60–84 [pristupljeno 10.06.2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810070/>
41. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. 2019;560–569.
42. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(2):1–16.

43. Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moisés FP, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG. The Role of Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Autophagy in Diabetic Polyneuropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017(c).
44. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014;14(8).
45. Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the Diagnosis and Management of Diabetic Polyneuropathy. *Current Diabetes Reports*. 2015;15(6):1–16.
46. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2018;71(6):884–895. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
47. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Review of Diabetic Studies*. 2015;12(1):110–118.
48. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical Science*. 2013;124(3):139–152.
49. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet]. 2018;117(8):662–675. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
50. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(12):2032–2045.
51. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiology*. 2018;14(6):491–509.
52. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, Diaz R, Probstfield J, Freeman R, i sur. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19(4):755–764.
53. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, Lighaam E, Cremers SM, Penning-van Beest FJA, i sur. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Netherlands Journal of Medicine*. 2019;77(9):317–329.
54. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J v. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29–36.

55. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update : Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. 2016;2459–2503.
56. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svennson AM, Rosengren A, i sur. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. Findings From the Swedish National Diabetes Registry. 2019;1–10.
57. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625.
58. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Suwaidi J al, Khalil CA. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. 2017;2017.
59. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, i sur. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2\_suppl):25–32.
60. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, i sur. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2002 Sep 4 [pristupljeno 15.06.2021]; 40(5):946–53. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225721/>
61. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 Jul 23 [pristupljeno 15.06.2021]; 339(4):229–34. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673301/>
62. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, i sur. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(7):633–644.
63. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 1972 Nov 8 [pristupljeno 15.06.2021.];30(6):595–602. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4263660/>
64. Tarquini R, Pala L, Brancati S, Vannini G, de Cosmo S, Mazzoccoli G, i sur. Clinical Approach to Diabetic Cardiomyopathy: A Review of Human Studies. *Current Medicinal Chemistry*. 2017;25(13):1510–1524.

65. Wang Y, Yang H, Huynh Q, Nolan M, Negishi K, Marwick TH. Diagnosis of Nonischemic Stage B Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Parameters for Prediction of Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1390–1400.
66. Donnell MJO, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-melacini P, i sur. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries ( the INTERSTROKE study ): a case-control study. *Lancet* 2010: 376(9735); 112–123
67. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, di Angelantonio E, i sur. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* [Internet]. 2010;375(9733):2215–2222. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
68. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-rodriguez M, Gale CP, i sur. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases : a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–13
69. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D, i sur. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2004;112(10):566–573.
70. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(19):1926–1927.
71. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S111–S124. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
72. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, i sur. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 164, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2016.;164(11):740–751.
73. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, i sur. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* [Internet]. 2014;510(7506):542–546. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13270>
74. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits. *Current Diabetes Reports*. 2017;17(1).



75. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, i sur. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Aug 1 [pristupljeno 16.06.2021.];59(8):1645–1654. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216492/>
76. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care*, 2019;42(Suppl. 1):S90–S102 Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
77. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Current Diabetes Reports*. Springer; 2019;19(12)
78. Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2019;16(15)
79. Hedrington MS, Davis SN. Considerations When using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019 Dec 12;20(18):2229–2235.
80. Marino M. Meglitinides - Diabetes Self-Management Blog [Internet]. 2014 Nov - [pristupljeno 16.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.diabetesselfmanagement.com/blog/meglitinides/>
81. Health W, Grant JS, Graven LJ. Progressing From Metformin to Sulfonylureas or Meglitinides. 2016;64(9):433–439.
82. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, i sur. 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* [Internet]. 2020 Feb 1 [pristupljeno 24.06.2021.];63(2):221–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
83. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković, i sur. Smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti. *Liječnički Vjesnik* [Internet]. 2016;1–21. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/HR-smjernice-za-lijecenje-sjecerne-bolesti-tipa-2.pdf>

84. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism: Clinical and Experimental* [Internet]. 2014;63(1):9–19. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.010>
85. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;108(April):952–962.
86. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma Insulin Response To Oral And Intravenous Glucose Administration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 1964 [pristupljeno 19.06.2021.];24:1076–82. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14228531/>
87. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism* [Internet]. 2013;17(6):819–837. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
88. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* [Internet]. 2018;27(4):740–756. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
89. Smilowitz NR, Donnino R, Schwartzbard A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetes mellitus: A role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2014;129(22):2305–2312.
90. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, i sur. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* [Internet]. 2013 [pristupljeno 19.06.2021];56(5):965–972. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23377698/>
91. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgraduate Medicine*. 2020;132(sup2):3–14.
92. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [Internet]. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [pristupljeno 19.06.2021.];35(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156747/>
93. Borghi C, Bragagni A. The new type 2 diabetes mellitus therapy: Comparison between the two classes of drugs GLPR (glucagon-like peptide receptor) agonists and SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors. *European Heart Journal, Supplement*. 2021;22:L28–32.

94. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1759–1765.
95. Varanasi A, Patel P, Makdissi A, Dhindsa S, Chaudhuri A, Dandona P. Clinical use of liraglutide in type 2 diabetes and its effects on cardiovascular risk factors. *Endocrine Practice*. 2012 Mar 1;18(2):140–145.
96. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, i sur. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2017 Sep 1 [pristupljeno 13.06.2021.];19(9):1242–1251. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266779/>
97. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(9):769–779.
98. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168–2176.
99. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS ONE. Public Library of Science*; 2015;10(6)
100. Hermansen K, Bækdal TA, Düring M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jørgensen H, i sur. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2013 Nov 1 [pristupljeno 20.06.2021.];15(11):1040–8. Dostupno na: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12133>
101. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, i sur. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Therapeutics. Excerpta Medica Inc.*; 2015;37(1):225-241.e8.

102. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, i sur. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(4):731–737.
103. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, i sur. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2020 Mar 1 [pristupljeno 13.07.2021];22(3):335–345. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637820/>
104. Liakos A, Lambadiari V, Bargiota A, Kitsios K, Avramidis I, Kotsa K, i sur. Effect of liraglutide on ambulatory blood pressure in patients with hypertension and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2019 Mar 1 [pristupljeno 13.07.2021.];21(3):517–524. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242948/>
105. Simó R, Guerci B, Schernthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzmán J, Dotta F, i sur. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: Results from the European exenatide study. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2015 Sep 4 [pristupljeno 20.06.2021];14(1):116. Dostupno na: <http://www.ClinicalTrials.gov>
106. Ceriello A, Novials A, Canivell S, la Sala L, Pujadas G, Esposito K, i sur. Simultaneous GLP-1 and insulin administration acutely enhances their vasodilatory, antiinflammatory, and antioxidant action in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1938–1943.
107. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, i sur. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2004 Dec;287(6 50-6).
108. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, i sur. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Jan;97(1):198–207.
109. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE<sup>-/-</sup> mouse model. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(4):353–360.

110. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, i sur. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE  $-/-$  and LDLr  $-/-$  Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(6):844–857.
111. Rizzo M, Chandalia M, Patti AM, di Bartolo V, Rizvi AA, Montalto G, i sur. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study. *Cardiovascular Diabetology*. 2014 Feb 22;13(1).
112. Zhang J, Xian TZ, Wu MX, Li C, Pan Q, Guo LX. Comparison of the effects of twice-daily exenatide and insulin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus patients: a 52-week randomized, open-label, controlled trial. *Cardiovascular diabetology [Internet]*. 2020 Apr 25 [pristupljeno 13.07.2021.];19(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334592/>
113. Chang W, Zhu F, Zheng H, Zhou Z, Miao P, Zhao L, i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide prevents ox-LDL-induced adhesion of monocytes to human endothelial cells: An implication in the treatment of atherosclerosis. *Molecular Immunology*. 2019 Dec 1;116:73–9.
114. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim JB, Kim SJ, Kim WS, i sur. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013 Sep;33(9):2252–2260.
115. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, i sur. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 in Patients with Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction after Successful Reperfusion. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):962–965.
116. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose cotransport. *Journal of Internal Medicine*. 2014;276(4):352–363.
117. Wright EM, LOO DDFL, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*. 2011 Apr;91(2):733–794.
118. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology [Internet]*. 2017;13(1):11–26. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>

119. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, i sur. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3169–3176.
120. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2005 Dec 1 [pristupljeno 21.06.2021];54(12):3427–3434. Dostupno na: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/12/3427>
121. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Are They All the Same? A Narrative Review of Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes Therapy*. Adis; 2021;12(1):55–70.
122. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, i sur. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2016;22(6):753–762.
123. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obesity Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2019;20(6):816–828.
124. Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Beekman W, Emmas C. Glycated Hemoglobin, Body Weight and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients Initiating Dapagliflozin Treatment in Primary Care: A Retrospective Study. *Diabetes Therapy*. 2016 Dec 1;7(4):695–711.
125. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabetic Medicine*. 2015 Apr 1;32(4):531–541.
126. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2018;72(2):267–277.
127. Cha SA, Park YM, Yun JS, Lim TS, Song KH, Yoo KD, i sur. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes.

- Lipids in Health and Disease [Internet]. 2017 Apr 13 [pristupljeno 22.06.2021];16(1):1–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403877/>
128. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, i sur. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocrine Disorders*. 2014 Apr 18;14.
  129. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, i sur. Benefits and harms of Sodium-Glucose co-Transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016 Nov 1;11(11).
  130. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Jun 1;6(6).
  131. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, i sur. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Journal of the American Heart Association*. John Wiley and Sons Inc.; 2017;6(5) [pristupljeno 22.06.2021]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522675/>
  132. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Shono M, Kugimiya F, i sur. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism: Clinical and Experimental* [Internet]. 2017;77:65–72. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.005>
  133. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.; 2014;171(8):2080–2090.
  134. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):207–258.
  135. Kolwicz SC, Airhart S, Tian R. Ketones Step to the Plate: A Game Changer for Metabolic Remodeling in Heart Failure? *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016;133(8):689–691.
  136. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Søndergaard E, Vendelbo MH, Christensen N, i sur. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3).

137. Polidori D, Iijima H, Goda M, Maruyama N, Inagaki N, Crawford PA. Intra- and inter-subject variability for increases in serum ketone bodies in patients with type 2 diabetes treated with the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(5):1321–1326.
138. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017 Mar 1;104:298–310.
139. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, i sur. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2020 Apr 1 [pristupljeno 22.06.2021.];36(4):543–553. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31837891/>
140. Garvey WT, van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, i sur. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental* [Internet]. 2018 Aug 1 [pristupljeno 22.06.2021];85:32–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452178/>
141. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, i sur. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1).
142. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: The search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):939–940.
143. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Bělohávek J, i sur. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and Without Diabetes. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(14):1353–1368.
144. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, i sur. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 Nov 19 [pristupljeno 22.06.2021];140(21):1693–702. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434508/>
145. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L v., i sur. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 3;373(23):2247–2257.



146. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, i sur. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-322
147. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, i sur. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1834–1844.
148. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, i sur. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 28;377(13):1228–1239.
149. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, i sur. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Aug 29 [pristupljeno 23.06.2021.];381(9):841–851. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185157/>
150. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Granger CB, Jones NP, i sur. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519–1529.
151. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, i sur. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121–130.
152. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, i sur. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefassmedizin*;2015 Nov 26;373(22):2117-2181.
153. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, i sur. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–657.
154. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, i sur. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1425–1435.
155. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, i sur. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347–357.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 3. svibnja 1996. godine u Zagrebu.

Završila sam program dvojezične nastave na engleskom jeziku u XVI. gimnaziji. Na kraju srednjoškolskog obrazovanja položila sam Cambridge English Qualification ispit CAE (Certificate in Advanced English) u razini C1.

Prvu godinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015. godine.

Na drugoj godini (ak. god. 2016./17.) bila sam demonstrator na katedri Anatomija. Na trećoj godini (ak. god. 2017./18.) bila sam demonstrator na katedri Histologija i embriologija. Na četvrtoj godini (ak. god. 2018./19.) bila sam demonstrator na katedri Patofiziologija. Na petoj godini (ak. god. 2019./20.) bila sam demonstrator na katedrama Patofiziologija i Klinička propedeutika. Na šestoj godini (ak. god. 2020./21.) bila sam demonstrator na kolegiju Temelji liječničkog umijeća.

Aktivna sam članica studentske udruge CroMSIC.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u studiju na trećoj godini (ak. god. 2017./18.).

Dobitnica sam Rektorove nagrade za sudjelovanje u projektu „Pogled u sebe – promicanje mentalnog zdravlja mladih“ na četvrtoj godini (ak.god. 2018./19.).