

Zatajivanje srca u bolesnika sa šećernom bolešću

Mihaljević, Katarina

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:105:534264>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Mihaljević

Zatajivanje srca u bolesnika sa šećernom bolešću

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv.prof. dr. sc. Venije Cerovečki Nekić, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: izv.prof .dr.sc.Venija Cerovečki Nekić,dr.med

SADRŽAJ

1.Sažetak	
2.Summary	
3.Uvod.....	1
4.Šećerna bolest	2
5.Srčano zatajivanje	9
6.Zatajivanje srca u bolesnika sa šećernom bolešću	15
7.Zaključak.....	27
8.Zahvale.....	28
9.Literatura.....	29
10. Životopis	34

1. Sažetak

Naslov : Zatajivanje srca u bolesnika sa šećernom bolešću

Ime i prezime : Katarina Mihaljević

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju najvažniji uzrok smrti i onesposobljenosti u pacijenata sa šećernom bolešću. Šećerna bolest predstavlja samostalni rizični čimbenik za razvoj srčanog zatajivanja. U pacijenata sa šećernom bolešću i srčanim zatajivanjem češće se javljaju lošiji ishodi i veći je broj hospitalizacija. Patogeneza razvoja srčanog zatajivanja u šećernoj bolesti je kompleksna i nije do kraja razjašnjena. Utjecaj srčanog zatajivanja i dijabetesa je uzajaman. Miokardijalna oštećenja javljaju se već u predijabetičkom stadiju bolesti. Promjene zahvaćaju metabolizam u miocitima koji je u takvih pacijenata obilježen relativnom srčanom ishemijom. Funkcionalne promjene obuhvaćaju promijenjenu kontraktilnost miokarda posredovanu promijenjenom regulacijom kalcija u i izvan miocita. Uz to dolazi do razvoja promjena u mikrocirkulaciji i u neurohumoralnoj regulaciji. U liječenju srčanog zatajivanja koriste se ACE-inhibitori i beta blokatori, a kao simptomatski lijekovi i diuretici. Za regulaciju šećerne bolesti metformin je prvi izbor prema smjernicama, ali su u upotrebi mogući i drugi oralni hipoglikemici poput SGLT2 inhibitora. Regulacija glikemije u oboljelih od šećerne bolesti važan je prediktorni čimbenik za razvoj srčanog zatajivanja.

Ključne riječi: šećerna bolest, srčano zatajivanje, predijabetes, srčana ishemija

2.Summary

Title : Heart failure in patients with diabetes mellitus

Author:Katarina Mihaljević

Cardiovascular diseases represent the most important cause of death and disability of patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus is an independent risk factor in development of heart failure. Patients with both diabetes and heart failure more often have poor outcome and more often need hospital care. Pathogenesis of heart failure in patients with diabetes is complicated and yet has not been cleared. The impact of heart failure and diabetes is mutual. Myocardial damages are present in prediabetic stage of disease. The metabolism in myocytes in those patients is changed and characterized by relative heart ischemic. Functional changes include damaged myocardial contractility caused by changed regulation of calcium transport in myocytes and outside of them. There are also changes in microcirculation and neurohumoral regulation. Treatment of heart failure consists of ACE inhibitors, beta blockers and diuretics (for symptoms of congestion). Metformin, which is suggested by guidelines, is most commonly used in treatment of diabetes, but also other medications such as SGLT2 inhibitors are used. Regulation of blood glucose is an important predictive factor in the development of heart failure.

Key words : diabetes mellitus , heart failure , prediabetic stage , heart ischemic

3.Uvod

Kardiovaskularne bolesti su najznačajniji uzrok smrti i onesposobljenosti u populaciji pacijenata sa šećernom bolešću. Na drugom mjestu prema učestalosti inicijalne prezentacije kardiovaskularnih bolesti u oboljelih od šećerne bolesti nalazi se srčano zatajivanje. Šećerna bolest ubrzava nastanak aterosklerotskih procesa i srčanog zatajivanja. Terapijom koja je dostupna nije moguće modulirati te procese koji se neizostavno događaju (1). Osim što djeluje na nastanak bolesti (srčanog zatajivanja), šećerna bolest djeluje negativno i na ishod toga stanja. S ciljem redukcije rizika, koji je multifaktorski, upotrebljavaju se kombinacije lijekova. Koriste se statini i drugi lijekovi za sniženje lipidemije, oralni hipoglikemici i antihipertenzivi. Njihovom uporabom došlo je do smanjenja kardiovaskularnih komplikacija, no te komplikacije još uvijek više obuhvaćaju populaciju sa šećernom bolešću, nego onu bez šećerne bolesti (1).

Hiperglikemija i inzulinska rezistencija glavna su obilježja šećerne bolesti (2).

Hiperglikemija je povezana sa strukturalnim promjenama srca, promjenama u funkciji i ubrzanom aterosklerozom. Te promjene čine tzv. fenomen dijabetičke kardiomiopatije.

Djelovanje šećerne bolesti i srčanog zatajivanja je dvosmjerno: tako će i srčano zatajivanje djelovati na pogoršanje inzulinske rezistencije i hiperglikemije. Taj dvosmjerni i uzajamni odnos nije u potpunosti razjašnjen (3). U oboljelih od šećerne bolesti sa srčanim zatajivanjem dodatan rizik se javlja zbog promijenjenih patofizioloških, neurohumoralnih i hemodinamskih abnormalnosti (4).

4. Šećerna bolest

4.1. Definicija

Šećerna bolest je endokrinološki poremećaj koji nastaje zbog manjka ili smanjene učinkovitosti djelovanja endogenoga inzulina (5).

4.2. Epidemiologija

Prema procjenama iz 2019. godine prevalencija šećerne bolesti je 9,3%. Očekuje se porast prevalencije na 10,2 % do 2030.godine. Čak polovina populacije zahvaćene šećernom bolešću niti ne zna da boluje od iste (6). Registar praćenja oboljelih od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj je CroDiab koji je osnovan 2000. godine. U 2018. godini u registar je upisano 303 992 oboljelih od šećerne bolesti (7). Prema podacima iz 2019.godine na trećem mjestu uzroka smrti u Republici Hrvatskoj nalazi se šećerna bolest s udjelom od 7,8 % (8).

4.3. Kategorije

Tip 1 šećerne bolesti je poremećaj koji nastaje kao posljedica autoimune destrukcije β -stanica Langerhansovih otočića gušterače koji izlučuju inzulin, obično s početkom u dječjoj ili adolescentnoj dobi. Povezuje se sa mutacijom HLA-DR3 i HLA-DR4 (5).

Tip 2 šećerne bolesti označava poremećaj koji nastaje kao posljedica povećane inzulinske rezistencije i smanjene inzulinske sekrecije. Povezan je sa pretilošću, smanjenom tjelesnom aktivnošću i prekomjernim kalorijskim unosom (5).

MODY (eng. *Maturity Onset Diabetes Of The Young*) je šećerna bolest zrele dobi kod mladih (5).

Gestacijski dijabetes je šećerna bolest dijagnosticirana u drugom ili trećem trimestru trudnoće u onih u kojih prije trudnoće nije bilo očitih znakova šećerne bolesti (9).

4.4. Patofiziologija

U nastanku šećerne bolesti tipa 2 sudjeluje više faktora te zbog toga patologija toga poremećaja nije do kraja razjašnjena. Inzulinska rezistencija koja se javlja usporedno sa viškom masnih kiselina i proupalnih faktora dovodi do poremećenog transporta glukoze. Hiperglikemija samostalno može narušiti rad β stanica Langerhansovih otočića i uzrokovati smanjenje inzulinske sekrecije. Zbog neadekvatnog lučenja inzulina dolazi do povišenja glukagona što doprinosi hiperglikemiji i stvara se začarani krug. Kronična hiperglikemija dovodi do neenzimatske glikacije lipida i proteina (što se mjeri koncentracijom HbA_{1c}), zbog navedene glikacije nastaju oštećenja krvnih žila, retine, bubrega i živaca (11).

4.5. Dijagnoza

Dijagnoza predijabetesa/šećerne bolesti može se temeljiti na izmjerenim vrijednostima glukoze natašte, rezultatima OGTT-a, vrijednostima HbA_{1c} ili RPG (eng. random plasma glucose).

Osim u slučaju jasne kliničke dijagnoze temeljene na izraženim simptomima hiperglikemije, za dijagnozu predijabetesa/šećerne bolesti potrebno je utvrditi najmanje dva povišena rezultata mjerenja navedenih parametara ukoliko se testiranje provodi u jednom uzorku ili u dva odvojena uzorka koji se testiraju.

Test oralnog opeterećenja glukozom, OGTT (eng. *oral glucose tolerance test*) je nužan u osoba sa graničnim vrijednostima glikemije natašte ili 2 sata nakon obroka (10).

Tablica 1 : Kriteriji za probir i dijagnozu šećerne bolesti prema Standards of Medical Care in Diabetes—2019, Abridged for Primary Care Providers, American Diabetes Association, Diabetes Care, 2018;42(1):S1–S194.

	Predijabetes	Šećerna bolest
HbA1C	5,8-6,4%	$\geq 6,5\%$
Glukoza natašte	5,6-6,9 mmol/L	$\geq 7,0$ mmol/L
OGTT	7,8-11,0 mmol/L	$\geq 11,1$ mmol/L
RPG	-----	$\geq 11,1$ mmol/L

4.6. Liječenje

Cilj liječenja je otklanjanje simptoma povezanih sa hiperglikemijom, smanjenje i uklanjanje mikro i makrovaskularnih komplikacija i omogućavanje normalnog života. Edukacija ima veliku ulogu u liječenju. Tako će dobro educirani pacijenti imati niže vrijednosti glikemije. U sklopu edukacije nalazi se i samokontrola glukoze u plazmi koja omogućuje trenutni uvid pacijenta u glikemiju. Samomjerači mjere glukozu u punoj krvi, a potom je softverski pretvore u vrijednost koja odgovara razini glukoze u kapilarnoj plazmi. Ciljne vrijednosti tzv. glukotrijade prikazani su u tablici 2 (10).

Tablica 2:Ciljne vrijednosti tzv. Glukotrijade u liječenju šećerne bolesti tipa 2 prema smjericama IDF-a (International Diabetes Federation) i ADA-e(American Diabetes Association) (10)

Ciljne vrijednosti tzv. Glukotrijade u liječenju šećerne bolesti tipa 2 prema smjericama IDF-a (International Diabetes Federation) i ADA-e(American Diabetes Association)			
Ciljevi liječenja za GUP-NT(glukoza u plazmi natašte), GUP-PP(glukoza u plazmi postprandijalno) , HbA _{1c} (hemoglobin A1c)			
Parametar	Normalna razina	ADA-ciljevi	IDF-ciljevi
GUP – NT(mmol/L)	< 6,1	3,9 – 7,2	< 5,5
GUP-PP(mmol/L)	<7,8	<10,0	< 7,8
HbA _{1c} (%)	4%-6%	<7,0%	< 6,5%

4.6.1.Terapijske intervencije i liječenje šećerne bolesti

4.6.1.1.Promjena životnih navika

Promjena životnih navika uključuje redukciju tjelesne težine, povećanje tjelesne aktivnosti (150 ili više minuta tjelesne aktivnosti tjedno) (5,11).

4.6.1.2.Farmakoterapija (oralni hipoglikemici i inzulin)

Metformin povećava osjetljivost na inzulin i pomaže u redukciji tjelesne mase; djeluje na supresiju procesa glukoneogeneze u jetri, nešto slabije djeluje na porast transportera glukoze u mišićnim stanicama.

Nuspojave uključuju mučninu, proljev, abdominalne bolove, ali ne i hipoglikemiju.

Poseban oprez je nužan u pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (5,10).

Sulfonilureja povećava inzulinsku sekreciju. Nuspojave uključuju hipoglikemiju i povećanje tjelesne mase (5).

Inkretinski modulatori (agonisti GLP-1 receptora i blokatori DPP-4 enzima) stimuliraju lučenje inzulina iz β -stanica Langerhansovih otočića, a suprimiraju lučenje glukagona iz α -stanica gušterače. Analози inkretina (agonisti GLP-1 receptora) dovode do povišenja GLP-1 u krvi i time suprimiraju centar za glad i dovode do redukcije tjelesne mase. Inkretinski mimetici (blokatori DPP-4 enzima) ne povisuju koncentracije GLP-1 nego produljuju njegovo djelovanje u fiziološkim razinama, ne dovode do mršavljenja te se zato kombiniraju sa metforminom (10).

SGLT2 inhibitori selektivno inhibiraju natrij-glukoza kotransporter; blokiraju reapsorpciju glukoze u bubregu i povećavaju izlučivanje glukoze putem urina (5).

Tijazolidinoni smanjuju inzulinsku rezistenciju u masnim stanicama, a u jetri suprimiraju glukoneogenezu, vežu se s PPAR- γ -om (peroksisomski proliferator-aktivirani receptor γ) u jezgri. Ti se receptori u najvišim koncentracijama nalaze u masnim stanicama, a u manjoj mjeri i u mnogim drugim tkivima. Potiču diferencijaciju adipocita pa posredno smanjuju inzulinsku rezistenciju zbog pojačanog unosa i uskladištenja masnih kiselina (10).

Inzulin obično ne predstavlja prvu liniju liječenja u šećernoj bolesti tipa 2, osim u mršavih bolesnika sa znatnim gubitkom tjelesne mase, u bolesnika sa bubrežnim ili jetrenim bolestima zbog kojih je kontraindicirano davanje peroralnih hipoglikemika, kao i u hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih. Ako se u pacijenata i nakon poduzetih mjera (redukcija tjelesne mase i primjena peroralnih hipoglikemika) tijekom tri, a najviše šest mjeseci ne uspije postići smanjenje $HbA_{1c} < 7,5\%$ potrebno je uvesti inzulinsku terapiju (10).

Brzo djelujući inzulinski analozi koji se primjenjuju 3 puta dnevno uz 2 doze metformina se koriste u pacijenata sa $< 8,5\%$ HbA_{1c} i kod onih koji nisu pothranjeni, a svoje djelovanje temelje na tome što smanjuju postprandijalnu hiperglikemiju koja je izražena u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Za ovakvu primjenu potrebna je edukacija pacijenta i 3 dnevne samokontrole glikemije (10).

Jedna dnevna doza dugodjelujućeg inzulinskog analoga glargine ili detemir ili NPH prije spavanja uz jutarnju dozu dugodjelujuće sulfonilureje (gliklazid ili glimepirid) i dvije doze metformina (BOT-basal oral therapy) koristi se kako bi se smanjila potreba za samokontrolom glikemije; glikemija se mjeri samo ujutro natašte i prema njoj se titrira doza inzulina. Primjenom metformina se ostvaruje smanjenje tjelesne mase (10).

Tri dnevne doze visokodozažnog predmiješanog (bifazičnog) inzulinskog analoga s NPH inzulinom pogodan je način liječenja za bolesnike koji imaju tri obroka dnevno pri čemu je najveći ručak. Zbog primjene NPH smanjuje se rizik za hipoglikemiju i debljanje iako je potrebno uvesti metformin ukoliko je moguće (10).

4.7. Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti uključuju promjene na krvnim žilama koje su glavni uzrok smrti u oboljelih od šećerne bolesti (infarkt miokarda, moždani udar). Nefropatija koja je također jedna od komplikacija obilježena je mikroalbuminurijom. Nadalje pronalazi se dijabetička retinopatija obilježena proliferativnim promjenama u blizini ili na žutoj pjegi te kataraktom uzrokovanom osmotskim promjenama leće koje nastaju kao posljedica hiperglikemije. Također jedna je od komplikacija i neuropatija koja se očituje kao simetrična osjetna polineuropatija (po tipu rukavica i čarapa) uz to se nalazi i autonomna neuropatija koju obilježava posturalna hipotenzija, ali i gastropareza, urinarna retencija i vagusna neuropatija. Važna komplikacija je i pojava dijabetičkog stopala. To je bezbolni ulkus na kojem je često superponirana bakterijska infekcija; u nastanku dijabetičkog stopala sudjeluje neuropatija i ishemija (5).

Važna komplikacija je i dijabetička ketoacidoza. Ona se u šećernoj bolesti tipa 2 rijetko razvija, no u šećernoj bolesti tipa 1 češće; očituje se stvaranjem ketonskih tijela (uzrokuju neugodan zadržavanje ketona), zbog nastalih ketona dolazi do razvoja acidoze (veliki anionski jaz), u kombinaciji sa povraćanjem i diurezom može predstavljati po život opasno stanje. Također komplikacija je i hiperosmolarni hiperglikemički sindrom koji nastaje kao posljedica hiperglikemije, a očituje se povišenom koncentracijom glukoze u krvi, žeđom, poliurijom, tahipnejom i tahikardijom, no za razliku od ketoacidoze ne dovodi do povišenja ketonskih tijela zbog toga što se inzulin još uvijek proizvodi. U oba stanja liječenje se zasniva na obilnoj hidraciji i primjeni inzulina (11).

5. Srčano zatajivanje

5.1. Definicija

Srčano zatajivanje je klinički sindrom kojeg obilježava poremećaj srčane funkcije i strukture srca koji onemogućuje dovoljnu ekciju krvi potrebnu za zadovoljavanje metaboličkih potreba tkiva. U zapadnim zemljama Europe pa tako i u Republici Hrvatskoj glavni uzrok srčanog zatajivanja je koronarna bolest srca. Uz to važan uzrok je i hipertenzija. U česte uzroke ubraja se i fibrilacija atrijska, tahiaritmije, kardiomiopatije i bolesti zalistaka. Postoje i endokrinološki uzroci poput šećerne bolesti (12).

5.2. Epidemiologija

Sindrom srčanog zatajivanja odgovoran je za umanjene kvalitete života, visoku smrtnost i invaliditet (12). Incidencija raste sa životnom dobi. U odrasloj dobi srčano zatajivanje je prisutno u 1-2% populacije, a u starijih od 70 godina prevalencija je čak 10 %. Procjena je da u zemljama Europske unije čak 15 000 000 ljudi boluje od srčanog zatajivanja. Takvi će bolesnici imati veći broj hospitalizacija od prosjeka u populaciji (13).

5.3. Čimbenici rizika

U čimbenike rizika uključeni su muški spol, fizička neaktivnost, niža razina edukacije, prekomjerna težina, šećerna bolest, dislipidemija, hipertenzija i koronarna bolest srca (13).

5.4. Podjela srčanog zatajivanja

- a) Lijevostrano, desnostrano i obostrano zatajivanje (14)

b) Srčano zatajivanje sa reduciranom e젝cijskom frakcijom(HFrEF): LVEF < 40 %

uz prisutne simptome i/ili znakove

srčano zatajivanje sa blago reduciranom sistoličkom funkcijom(HFmrEF): LVEF 40 -

49% uz simptome i/ili znakove te povišene natrijuretske peptide i barem jedan dodatni

kriterij: strukturalna srčana bolest (hipertrofija lijevog ventrikula i/ili povećani lijevi atrij

) i/ili dijastolička disfunkcija

srčano zatajivanje sa očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF): LVEF \geq 50 % te

prisutni simptomi i/ili znakovi, uz povišene natrijuretske peptide i barem jedan dodatni

kriterij: strukturalna srčana bolest (hipertrofija lijevog ventrikula i/ili povećani lijevi atrij

) i/ili dijastolička disfunkcija (15)

c) Akutno / kronično srčano zatajivanje (14)

Funkcionalna klasifikacija :

a)NYHA – klasifikacija (12)

Razred I- Bez ograničenja tjelesne aktivnosti.

Razred II- Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost izaziva

dispneju i zamor.

Razred III -Ozbiljno ograničenje tjelesne aktivnosti. Mala tjelesna aktivnost izaziva dispneju

i zamor.

Razred IV -Nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti. Simptomi i osjećaj umora u

mirovanju

b) ACC (American college of cardiology) /AHA (American heart Association) – klasifikacija
(12)

Stupnjevi srčanog zatajivanja s obzirom na prisutnost strukturne bolesti srca, simptoma i znakova:

Stupanj A Visoki rizik za razvoj srčanog zatajivanja. Bez strukturne bolesti srca, simptoma i znakova.

Stupanj B Strukturna bolest srca, bez simptoma i znakova srčanog zatajivanja.

Stupanj C Simptomatsko srčano zatajivanje sa strukturnom bolesti srca.

Stupanj D Uznapredovala strukturna bolest srca s teškim simptomima srčanog zatajivanja u mirovanju, unatoč maksimalnoj terapiji

5.5. Simptomi i znakovi (12):

Tablica 3: tablični prikaz simptoma zatajivanja srca

Tipični simptomi	Netipični simptomi
Dispneja	noćni kašalj
paroksizmalna noćna dispneja	Palpitacije
ortopneja	Sinkopa
Umor	psihičke smetnje
smanjena tolerancija napora	
edem gležnjeva	

Znakovi srčanog zatajivanja se dijele na više specifične koji uključuju dispneju, ortopneju, distenziju jugularnih vena, hepato – jugularni refluks, lateralni pomak apikalnog impulsa, patološki treći srčani ton i srčani šum. Manje specifični su periferni edemi, plućni hropci, krepitacije, pleuralni izljev, tahipneja, tahikardija, hepatomegalija, ascites, kaheksija (12).

5.6. Dijagnostički postupci:

U dijagnostičkom postupku ocjene srčanog zatajivanja koristimo se kliničkim pregledom pri čemu procjenjujemo postojanje simptoma i znakova. Također analiziramo krvnu sliku i elektrolite. Potrebno je ocijeniti i druge parametre poput glikemije, lipidograma, TSH i jetrenih enzima. Vrlo važni su i specifični parametri srčanog zatajivanja kao što je NT-proBNP (N-terminal proBNP). BNP (brain natriuretic peptide) je neurohormon koji ima više od 70 % osjetljivost i 90 % specifičnost u srčanom zatajivanju. Njegovo izlučivanje se povećava kao odgovor na povećani volumen i posljedično povišenje tlaka u atrijima i ventrikulima. Osim dijagnostičkog, NT-proBNP ima i važno prognostičko značenje. Prognostička vrijednost se ogleda u ocjeni rizika za smrt kao i rizika za kardiovaskularne incidente. Dodatno, važni dijagnostički postupci su i RTG pluća i srca, transtorakalni UZV, CT i MR. RTG pluća i srca važan je postupak u evaluaciji veličine srca, postojanja plućne kongestije kao i drugih plućnih ili srčanih bolesti. Transtorakalni ultrazvuk se primjenjuje kao pomoć u procjeni ventrikularne funkcije, veličine, debljine srčane stijenke, kontraktibilnosti srca kao i valvularne funkcije. Također važno je dijagnostičko sredstvo procjene ejekcijske frakcije te time doprinosi pravilnoj kategorizaciji i liječenju (16).

Prediktori lošijeg ishoda i rizika za smrt su ureja u serumu > 15 mmol/L, krvni tlak < 115 mmHg, serumski kreatinin > 240 μ mol/L, NT-pro-BNP > 986 pg/mL, ejelekijska frakcija lijevog ventrikula < 45 % (16).

5.7. Liječenje

Prema shemi preporuka za liječenje srčanog zatajivanja sa reduciranom sistoličkom funkcijom prema revidiranim smjernicama ESC-a (European society of cardiology) iz 2016. godine diuretici se koriste kao simptomatska terapija tj. za uklanjanje subjektivnih smetnji i kongestije. Također u liječenju se preporučuje koristiti ACE-inhibitore i beta blokatore pri čemu je važno titrirati optimalnu dozu sve do maksimalno podnošljive doze. Ukoliko simptomi perzistiraju i $LVEF \leq 35$ % u terapiju se dodaju inhibitori mineralokortikoidnih receptora. U slučaju kada pacijenti i dalje imaju simptome i $LVEF \leq 35$ % preporuka je koristiti inhibitor angiotenzinskih receptora (ARB) odnosno inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (ARNI), ako bolesnik tolerira ACE/ARB. Ako pacijent ima sinusni ritam i $QRS \geq 130$ ms, a simptomi su perzistentni i $LVEF \leq 35$ % treba napraviti procjenu za srčanom resinkronizacijskom terapijom. U slučaju sinusnog ritma frekvencije ≥ 70 /min i prisutnih simptoma te $LVEF \leq 35$ % razmatra se i uporaba ivabradina. Ako ovakav princip liječenja ne daje rezultate te se javljaju rezistentni simptomi treba razmotriti i digoksin ili hidralazin i izosorbid-dinitrat te nefarmakološku terapiju. U tom slučaju primjenjuje se LVAD (left ventricular assist device) ili transplantacija srca (17).

U terapiji HFpEF-a i HFmrEF-a primjenjuje se simptomatska terapija. Pacijenti u ovim kategorijama često imaju više kroničnih bolesti. To su u prvom redu kardiovaskularne (arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca, fibrilacija atrijske) te nekardiovaskularne (šećerna bolest tipa 2, pretilost, kronična opstruktivna plućna bolest, kronična bubrežna bolest, anemija). Do sada ni jedna terapija pacijenata sa HFpEF i HFmrEF nije dala značajan učinak na smanjenje pobola i

smrtnosti. Zbog toga što su to većinom stariji pacijenti objektivni terapijski cilj je uklanjanje simptoma i poboljšanje kvalitete života. U njihovom liječenju važnu stavku čini liječenje komorbiditeta jer se poboljšanjem stanja drugih podložućih bolesti znatno smanjuje rizik za nastanak srčanog zatajivanja. Diuretici poboljšavaju simptome i znakove srčanog zatajivanja, a ujedno smanjuju i kongestiju. Ne postoje podaci da beta blokatori i antagonisti mineralokortikoidnih receptora smanjuju simptome u ovoj skupini pacijenata. Dokazi o utjecaju ACE-inhibitora i ARB-ova su još uvijek diskutabilni (17).

Srčana resinkronizacijska terapija (CRT-cardiac resynchronization therapy) preporuča se u simptomatskih bolesnika sa srčanim zatajivanjem u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a ≥ 150 ms i QRS-om morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om $\leq 35\%$ usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (I A). U simptomatskih bolesnika sa srčanim zatajivanjem u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a od 130 do 149 ms i QRS-om morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om $\leq 35\%$ usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (I B) (17).

CRT je preporučljiviji kao metoda izbora u odnosu prema elektrostimulaciji desnog ventrikula u bolesnika s HFrEF-om bez obzira na status NYHA koji imaju indikaciju za ventrikularnu elektrostimulaciju i visok stupanj AV-bloka, sve radi smanjenja mortaliteta. Navedeno uključuje i bolesnika s fibrilacijom atrijske (I A) (17).

CRT se može razmotriti u simptomatskih bolesnika sa srčanim zatajivanjem u sinusnom ritmu i s trajanjem QRS-a ≥ 150 ms i QRS-om koji nije morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om $\leq 35\%$ usprkos optimalnoj farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (IIa B), u simptomatskih bolesnika sa srčanim zatajivanjem u sinusnom

ritmu i s trajanjem QRS-a od 130 do 149 ms i QRS-om koji nije morfologije bloka lijeve grane te LVEF-om $\leq 35\%$ usprkos farmakološkoj terapiji, a radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta (IIb B), radi smanjenja simptoma te redukcije morbiditeta i mortaliteta u bolesnika koji usprkos optimalnomu farmakološkom liječenju funkcionalnog statusa NYHA III i IV imaju LVEF $\leq 35\%$ i atrijsku fibrilaciju s QRS-om ≥ 130 ms (IIb B),

u bolesnika s konvencionalnim elektrostimulatorom srca ili ICD-om u kojih se razvilo pogoršanje simptoma zatajivanja srca usprkos optimalnomu farmakološkom liječenju i koji imaju visoku zastupljenost elektrostimulacije desnog ventrikula; navedeno se ne odnosi na bolesnike sa stabilnim zatajivanjem srca (IIb B) (17).

CRT je kontraindiciran: u bolesnika koji imaju QRS < 130 ms (III A) (17).

6. Zatajivanje srca u bolesnika sa šećernom bolešću

6.1. Epidemiologija

Prema Framinghamskoj studiji rizik za pojavu srčanog zatajivanja u bolesnika sa šećernom bolešću veći je 2,4 puta u muškaraca, odnosno 5 puta u žena u odnosu na populaciju koja nije oboljela od šećerne bolesti (1). Prema sustavnom pregledu literature u kojoj je bilo uključeno više od 12 000 000 osoba dokazan je 9% veći rizik za pojavu srčanog zatajivanja u žena oboljelih od šećerne bolesti nego u muškaraca (18). Važno je naglasiti kako je šećerna bolest samostalni čimbenik rizika za pojavu srčanog zatajivanja koji je neovisan o pojavi hipertenzije i koronarne srčane bolesti (1). Približno 40 % hospitaliziranih zbog srčanog zatajivanja ima šećernu bolest tipa 2. Vrlo je važno kako se u pacijenata sa šećernom bolešću i srčanim zatajivanjem češće javljaju lošiji ishodi, ponavljane hospitalizacije i dulji boravak u bolnici (4). Prema velikoj kohortnoj studiji u kojoj je bilo uključeno gotovo 1,9 milijuna pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i u kojoj je medijan praćenja bio 5,5 godina na drugom mjestu inicijalne

prezentacije kardiovaskularnih bolesti nalazi se srčano zatajivanje. Dodatno, rizični faktori za pojavu srčanog zatajivanja u oboljelih od šećerne bolesti su starija životna dob, ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i hipertenzija (1). U analizi studije ASTRONAUT u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 češće se javlja bubrežno zatajivanje i češće se razvija hipertenzija (4). Rizici specifični za šećernu bolest su visok HbA_{1c} i inzulinska rezistencija. U oboljelih od šećerne bolesti najčešći uzrok srčanog zatajivanja je ishemijska kardiomiopatija. Na povećanje rizika za razvoj srčanog zatajivanja u oboljelih od šećerne bolesti snažno utječu mikrovaskularne promjene koje se očituju fibrozom krvnih žila, endotelnom i vazomotornom disfunkcijom. Prema Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) povezanost između dijabetesa i srčanog zatajivanja je dvosmjerna. Zabilježeno je 42% pacijenata sa šećernom bolešću i primarnom dijagnozom srčanog zatajivanja. U drugoj studiji System Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study (EVEREST) bilo je 40 % oboljelih od šećerne bolesti u skupini pacijenata sa niskom ejeckijskom frakcijom. Osim manifestne šećerne bolesti važan faktor rizika je i inzulinska rezistencija. Prema istraživanjima u čak 2/3 oboljelih od srčanog zatajivanja prisutna je inzulinska rezistencija (1). Prema velikome danskom istraživanju postoji razlika u ishodu pacijenata koji prije razvoja srčanog zatajivanja već imaju šećernu bolest u odnosu na one kojima je šećerna bolest dijagnosticirana nakon razvoja srčanog zatajivanja. Prva će skupina pacijenata imati manju stopu mortaliteta, u odnosu na drugu skupinu. Razlozi za takvu pojavu nisu do kraja razjašnjeni (3).

6.2. Patofiziološki mehanizmi nastanka srčanog zatajivanja

Patogeneza srčanog zatajivanja u oboljelih od šećerne bolesti je kompleksna i multifaktorska. Najvažnije promjene u šećernoj bolesti odnose se na pojavu hiperglikemije i inzulinske rezistencije. Važnu ulogu u nastanku imaju i promjene u staničnom metabolizmu, funkciji i

strukturi srca, kao i neuropatija i neurohumoralna disregulacija (1). Prema studiji ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) miokardijalno oštećenje javlja se već u predijabetičkom stadiju, kao i u razvijenoj šećernoj bolesti. Promjene se mogu pratiti povišenjem troponina T (19).

6.3. Metabolizam u miocitima

Glavni izvori energije u miocitima su glukoza i slobodne masne kiseline. Glukoza se koristi u postprandijalnom stanju, ali i kao glavni izvor energije u stresu ili ishemiji. Slobodne masne kiseline koriste se u razdoblju gladovanja. U zdravim kardiomiocitima moguća je brza tranzicija ovisno o potrebama i stanju u organizmu. Međutim u oboljelih od šećerne bolesti dolazi do regulacije naniže u transporteru glukoze poglavito GLUT4 transportera u odraslih. Zbog toga dolazi do smanjene oksidacije glukoze, a povećanja u oksidaciji masnih kiselina i povećanog nastanka slobodnih masnih kiselina (1). Prilikom takvih dugotrajnih promjena dolazi do pojačane ekspresije PPAR-alfa gena u miocitima koji stimuliraju transkripciju brojnih gena odgovornih za transport masnih kiselina u mitohondrijima i njihovu oksidaciju (4). Zbog nedovoljnih energetskehtjeva u energetski zasićenom okolišu dolazi do smanjenja potreba za ATP-om pa se događa povrat elektrona u respiratornom lancu (20). Zbog toga što je proces oksidacije masnih kiselina energetski zahtjevniji od oksidacije glukoze (troši se više kisika prilikom oksidacije masnih kiselina) nastaje relativna srčana ishemija. Taj proces dovodi do nakupljanja laktata i poremećaja u homeostazi kalcija i poremećaja u kontrakciji kardiomiocita. Također visoke razine slobodnih masnih kiselina dovode do nakupljanja lipida u kardiomiocitima i do toksičnosti uzrokovanom lipidima koji se očituju disfunkcijom kontraktilnosti i apoptozom miocita (1). Osim lipida nakupljaju se i intermedijarni produkti poput ceramida i diacilglicerola (4).

6.4.Promjene u funkciji

U dijabetičkoj kardiomiopatiji važan uzrok disfunkcije je nepravilnost regulacije koncentracije kalcija u stanici i izvan nje. U normalnim kardiomiocitima proces ekscitacija-kontrakcija posredovan je nekolicinom kalcijских transporterа. Relaksacija se događa posredstvom izbacivanja kalcija iz stanice kroz kalcijску pumpu sarkoplazmatskog retikuluma (SERCA2A), natrij-kalcij izmjenjivač i plazma membransku kalcijску ATP-azu (1). Glavne promjene koje se događaju odnose se na formu izoenzima miozina te do tada prevladavajuća V1 izoforma biva zamijenjena V3 izoformom kao i beta miozinski teški lanac kojeg zamjenjuje alfa miozinski teški lanac (4). Na animalnim modelima dokazana je promijenjena ekspresija, aktivnost i funkcija navedenih transporterа. Smanjena funkcija SERCA2A i posljedična povećana koncentracija kalcija u citosolu stanica dovodi do promjena u relaksaciji miocita i do promjena u osjetljivosti drugih proteina uključenih u sustav kontrakcije i relaksacije što u konačnici može uzrokovati smanjenje kontraktilne funkcije (1).

Uz opisani mehanizam u promijenjenoj funkciji miocita sudjeluje i hiperglikemija (1). Četiri su važna patofiziološka mehanizma kojim hiperglikemija utječe na miocite. Na prvome mjestu nalazi se stvaranje AGE(advanced glycation end products), zatim aktivacija protein kinaze c/diacilglicerol signalnog puta, na trećem mjestu su povišene razine poli(ADP –riboza) polimeraze i oksidativni stres prouzrokovan mitohondrijskim i nemitohondrijskim izvorima (4). Hiperglikemija uzrokuje stvaranje superoksida u endotelijalnim stanicama. Iako se taj proces dominantno događa u mitohondrijima dijelom sudjeluju i enzimi iz citosola kao što je NADPH oksidaza. Nastaju slobodni radikali kisika koji povećavaju oksidativni stres i doprinose opisanim promjenama kao i hipertrofiji srca, apoptozi stanica, fibrozi pa i kalcijскоj disregulaciji (1).

6.5.Strukturalne promjene

U oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 često se javlja hipertrofija miokarda. Pretpostavlja se kako je ona posljedica inzulinske rezistencije i staničnoga rasta koji nastaje kao odgovor na hiperinzulinemiju. U takvih je bolesnika česta pojava povišenih razina AGE-a. Oni nastaju kao posljedica procesa glikozacije proteina i lipida. Njihova povišena razina povezuje se s povećanim vremenom izovolumne relaksacije koji je marker dijastoličke disfunkcije. Također njihovo odlaganje u arteriolama dovodi do mikrovaskularnog remodeliranja i angiopatije. Karakteristično je zadebljanje bazalne membrane i nastanak mikroaneurizmi. Takve će promjene dovesti do poremećaja u proizvodnji i dušikovog oksida što posljedično dovodi do smanjenog koronarnog protoka i hipertrofije (1). Zbog povećane količine epikardijalnog masnog tkiva koje nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije i šećerne bolesti dolazi i do povećanja parakrinog izlučivanja proupalnih citokina i povećane infiltracije makrofazima što rezultira u promjenama miokardijalne i vaskularne funkcije (4).

U patogenezi nastanka srčanog zatajivanja u šećernoj bolesti važnu ulogu imaju mikrovaskularne promjene (smanjuje se VEGF/VEGFR) i dovodi do disfunkcije u mikrocirkulaciji. Drugi važan čimbenik je promjena u energetske metabolizmu koja se očituje smanjenim iskorištavanjem glukoze, a povećanim iskorištavanjem slobodnih masnih kiselina uz stvaranje nusprodukata sa toksičnom aktivnošću. Nadalje, dolazi do strukturalne disfunkcije koju obilježava promjena u sastavu ekstracelularnog matriksa kao i oslabljena mogućnost stanične obnove te sve to zajedno rezultira smanjenom kontraktilnošću (21).

6.6. Srčana autonomna neuropatija

Fiziološki proces simpatičke inervacije uzrokuje vazodilataciju i smanjenje otpora u koronarnim krvnim žilama što omogućuje veću brzinu kontrakcije i relaksacije. Srčana autonomna neuropatija u oboljelih od šećerne bolesti karakterizirana je simpatičkom denervacijom, smanjenjem rezervi kateholamina i poremećajem u provodljivosti simpatičkih vlakana. Istraživanja su pokazala kako taj proces može dovesti do sistoličke i dijastoličke disfunkcije i smanjenog osmogodišnjeg preživljenja u pacijenata sa srčanom autonomnom neuropatijom u usporedbi sa onima koji imaju tu funkciju očuvan. U onih sa srčanom autonomnom neuropatijom preživljenje u periodu od 8 godina bilo je 77% u usporedbi s onima bez takvog poremećaja gdje je preživljenje bilo 97% (1).

6.7. Neurohumoralna aktivnost

Neurohumoralni poremećaji prisutni su i u šećernoj bolesti, ali i u srčanom zatajivanju. Glavni proces koji se događa je prerana aktivacija RAAS-a (renin-angiotenzin-aldosteronski sustav).

To će posljedično dovesti do povišenja koncentracije angiotenzina II i aldosterona te do hipertrofije i fibrozacije zbog nakupljanja kolagena i proliferacije fibroblasta (1). Zbog navedenih promjena može se razviti kardiorrenalni sindrom (4). Kardiorrenalni sindrom označuje skup poremećaja koji uključuju srce i bubrege i u kojem disfunkcija jednog organa dovodi do disfunkcije drugog. U ovome je sindromu uključena povezanost tih organa u hemodinamskom smislu (utjecaj srčanog zatajivanja na bubrege i obratno), ali i neurohumoralna povezanost (22). Dodatno u tome sudjeluju oksidativno oštećenje i stanična apoptoza. Još jedan neurohumoralni mehanizam koji sudjeluje u srčanom zatajivanju je nakupljanje kalcija u miocitima kao posljedica djelovanja angiotenzina II koji dovodi do ishemije. Djelovanje angiotenzina II i aldosterona participira u nastanku dijastoličke disfunkcije, a njihov utjecaj je pojačan

hiperglikemijom, ali i reninskom stimulacijom koja nastaje kao posljedica pojačane simpatičke aktivnosti koja je prisutna u svakom obliku srčanog zatajivanja (1).

6.8. Bubrežno zatajivanje

Šećerna bolest predstavlja značajan rizik za razvoj bubrežnog zatajivanja. Učinak se pojačava kada se kombinirano javljaju srčano zatajivanje i šećerna bolest. U dekompenziranom stanju srčanog zatajivanja dijabetička nefropatija pogoršava funkciju bubrega te može dovesti do bubrežnog zatajivanja. Osobito su važne dvije promjene; mikroalbuminurija i smanjena brzina glomerularne filtracije (4).

6.9. Stupnjevi srčanog zatajivanja i šećerna bolest

Znatne su razlike u simptomima i znakovima srčanog zatajivanja u ovisnosti o veličini očuvane ejeckijske frakcije (1). Prema istraživanju, proporcija šećerne bolesti približno je jednaka u svim skupinama srčanog zatajivanja, no razlika se pronalazi u karakteristikama oboljelih. Tako će pacijenti sa očuvanom ejeckijskom frakcijom i šećernom bolešću češće biti starije životne dobi, hipertoničari i imati bubrežno zatajivanje. Pacijenti sa smanjenom ejeckijskom frakcijom i sa blago reduciranom sistoličkom funkcijom češće imaju ishemične promjene srca. Šećerna bolest neovisni je čimbenik povećanja smrtnosti u svim stupnjevima srčanog zatajivanja (23).

6.10. Liječenje srčanog zatajivanja u šećernoj bolesti

Važan element liječenja kroničnog srčanog zatajivanja je primjena beta blokatora. Određena istraživanja pokazivala su povezanost korištenja beta blokatora i maskiranja pojave hipoglikemije kao i pogoršanja inzulinske rezistencije. Novija istraživanja podupiru korištenje tih lijekova u liječenju srčanog zatajivanja u pacijenata sa šećernom bolešću (1). Prema istraživanju COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) osobito učinkovita se pokazala

primjena kombinacije alfa i beta blokatora te je takva kombinacija lijekova snizila smrtnost od srčanog zatajivanja u odnosu na smrtnost u onih kod kojih je primjenjena samo terapija selektivnih beta -1 antagonista (4). Prema velikoj metaanalizi uporaba beta blokatora smanjuje mortalitet i broj hospitalizacija u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i srčanim zatajivanjem (24). Preporučuje se i primjena ACE inhibitora (1). ACE inhibitori pokazuju jednaku učinkovitost u pacijenata sa šećernom bolesti kao i u onih bez te bolesti (4). Korisnom se pokazala i primjena antagonista mineralokortikoida kao i primjena srčane resinkronizacijske terapije (1). Prilikom simultane primjene ACE inhibitora i antagonista mineralokortikoida važno je obratiti pozornost na bubrežnu funkciju i razine kalija zbog opasnosti od hiperkalemije (4). Također nekada osporavana terapija diureticima u oboljelih od šećerne bolesti danas predstavlja standard u liječenju srčanog zatajivanja (1). Neizostavna je primjena diuretika u pacijenata sa simptomima srčane kongestije čiji se simptomi povlače primjenom istih. Također u pacijenata sa kroničnim zatajivanjem važna je njihova redovita primjena kako bi se održalo stabilno euvolemičko stanje (4).

Uporaba digoksina u liječenju srčanog zatajivanja nije pokazala značajno smanjenje smrtnosti, no digoksin smanjuje broj hospitalizacija (24).

Korištenjem ivabradina smanjio se broj hospitalizacija kao i smrti od cerebrovaskularnih incidenata u oboljelih od srčanog zatajivanja i šećerne bolesti (24).

6.11. Liječenje šećerne bolesti u srčanom zatajivanju

Za razliku od liječenja srčanog zatajivanja u šećernoj bolesti koje se ne razlikuje od liječenja u osoba koje nisu oboljele od iste; liječenje šećerne bolesti se razlikuje u onih bez zatajivanja i sa

prisutnim srčanim zatajivanjem (1). Pобољшanje kontrole glikemije rezultira побољшanjem srčane kontraktilnosti što se povezuje sa бољим metaboličkim iskorištavanjem glukoze (4).

Zanimljivi su SGLT2 inhibitori. Istraživanja su pokazala da su SGLT2 inhibitori sigurni za korištenje, s kardiološke strane, u liječenju šećerne bolesti u pacijenata sa srčanim zatajivanjem. Mogući mehanizam pozitivnog djelovanja se pripisuje činjenici da oni djeluju na osmotsku diurezu i smanjuju krutost krvnih žila, a samim time smanjuje se krvni tlak. Postoji i neizravni učinak na SGLT1 receptore; transporter koji je odgovoran za crijevnu apsorpciju glukoze (1). Više neovisnih studija je pokazalo kako se primjenom SGLT-2 inhibitora smanjuje rizik za velike kardiovaskularne incidente (MACE-major adverse cardiovascular events). Analiza DECLARE-TIMI 58 pokazala je smanjenje NNT(number need to treat) prilikom korištenja ove skupine lijekova. Osim djelovanja na krvne žile i osmotsku diurezu SGLT-2 inhibitori imaju i pozitivan učinak na metabolizam glukoze i slobodnih masnih kiselina u kardijalnom metabolizmu (25).

Inkretinski mimetici djeluju tako da povećavaju o glukozi ovisnu sekreciju inzulina, snižuju razinu glukagona, inhibiraju glukoneogenezu i povećavaju osjetljivost na inzulin te na taj način pomažu redukciji tjelesne težine. U stanicama endotela i miocitima inkretinski hormon GLP-1 vjerojatno ima kardioprotektivni učinak uključujući i vazodilatatorni učinak i protuupalni učinak. GLP-1 također smanjuje krvni tlak djelujući preko ANP-a (1).

Metformin se koristi kao prvi izbor terapije u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Zbog potencijalnog rizika za laktacidozu (koji je mali) ipak se može javiti pogoršanje srčanog zatajivanja (1). S druge strane dokazan je pozitivan učinak metformina u sprječavanju makrovaskularnih incidenata. Kohortne studije su pokazale kako individualna terapija metforminom, ali i njegova kombinacija sa drugim oralnim hipoglikemicima dovode do nižeg rizika za smrtni ishod nego

kad se koristi sulfonilureja (21). Poseban oprez je nužan u onih koji imaju i bubrežno zatajivanje zbog bubrežne hipoperfuzije i disfunkcije (1).

Primjenom sulfonilureje se prema određenim populacijskim istraživanjima povećava rizik za hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja (21). Retrospektivne studije su pokazale kako se druga generacija sulfonilureje može povezati sa povećanim rizikom za razvoj srčanog zatajivanja (18% - 30%) (24). Nuspojava sulfonilureje je i povećanje tjelesne mase (19).

Tijazolidinoni su se u više studija pokazali kao faktor rizika za pojavu srčanog zatajivanja.

Randomizirano kontrolirano istraživanje pokazalo je kako se tijazolidinoni povezuju sa češćom pojavom perifernih edema. Prema studiji PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) upotreba pioglitazona povezuje se sa češćim hospitalizacijama zbog srčanog zatajivanja u odnosu na placebo (kod uporabe pioglitazona 6%, placebo 4%, $p < 0,007$). Također RECORD studija pokazuje češću pojavu fatalnih i nefatalnih oblika srčanog zatajivanja. Prema smjernicama određenih dijabetičkih društava ne preporuča se upotreba tijazolidinona u pacijenata sa znakovima kongestivnog srčanog zatajivanja, a njihova je uporaba kontraindicirana u pacijenata sa NYHA III-IV stupnjevima srčanog zatajivanja (21).

Poseban oprez zahtijevaju DPP-4 inhibitori. Metaanaliza više lijekova te skupine pokazuje kako se njihovom primjenom povećava rizik razvoja srčanog zatajivanja u odnosu na placebo skupinu i skupinu usporedbenih lijekova. Rezultati te metaanalize su (Mantel-Haenszel odds ratio [MH-OR] 1.19, 95 % interval pouzdanosti 1,03 – 1,37 , $p < 0,05$ (4). Prema SAVOR-TIMI-53 postoji znatno povećan rizik za hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja u pacijenata koji u terapiji imaju saxagliptin u usporedbi sa placebo skupinom (19).

Primjena inzulina u ovih pacijenata zahtijeva oprez. Istraživanja nisu pokazala povezanost uporabe inzulina i pogoršanja srčanog zatajivanja. S obzirom na tu činjenicu njegova je primjena dozvoljena (21).

Preporučena terapija liječenja šećerne bolesti oralnim hipoglikemicima u pacijenata sa srčanim zatajivanjem se zasniva na primjeni SGLT -2 inhibitora jer je primjećen potencijalni učinak smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta (21).

6.12.Uloga kontrole glikemije

Analiza UKPDS(UK prospective diabetes study) je pokazala kako se u onih s dobrom kontrolom šećerne bolesti u kojih je HbA_{1c} manji od 6 % pronalazi manji rizik pojave srčanog zatajivanja (2,3 / 100 osoba godina) u odnosu na one koji imaju lošiju regulaciju šećerne bolesti HbA_{1c} veći od 10 % (11,9 /100 osoba godina). U studiji sa 48 858 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 svako povišenje HbA_{1c} za 1 % uzrokuje povišenje relativnog rizika za 8 % (1).

Posebno značajno mjesto u ostvarivanju dobre kontrole glikemije imaju SGLT-2 inhibitori jer djeluju pozitivno na gubitak tjelesne mase i uspostave normalizacije krvnoga tlaka bez opasnosti od pojave hipoglikemije (25).

6.13.Potencijalni učinak autofagije

Autofagija je normalna pojava u intracelularnom metabolizmu. Ona omogućuje sekvestraciju proteina, lipida, ribosoma i degradaciju u lizosomima. Pretpostavlja se da bi se indukcijom

autofagije moglo poboljšati stanje u oboljelih od šećerne bolesti i srčanog zatajivanja. Do sada nije utvrđen takav preparat koji bi to omogućio i bio odobren za uporabu (19).

6.14. Potencijalni učinak antiinflamatornih lijekova

Pretpostavlja se kako u pojavi srčanog zatajivanja sudjeluje i miokardijalni upalni proces. Iako je to neistraženo područje, postoje naznake kako bi se djelovanjem na taj proces moglo djelovati na redukciju pojave srčanog zatajivanja (20).

7. Zaključak

Šećerna bolest je samostalni rizični čimbenik za razvoj srčanog zatajivanja. Promjene na srcu se javljaju i na funkcionalnoj i na strukturalnoj razini. Regulacijom glikemije postiže se poboljšanje srčane kontraktilnosti, time se i povećava metaboličko iskorištavanje glukoze.

8.Zahvale

Zahvaljujem se mentorici izv.prof.dr.sc.Veniji Cerovečki Nekić, na stručnim savjetima i pomoći pri izradi moga diplomskog rada.

Veliko hvala mami i tati što su oduvijek i uvijek vjerovali u mene i bili moja podrška, ali najviše od svega hvala im za svu pruženu ljubav.

Mojim najdražima, sestri Ivi i bratu Marku, što su sa mnom proslavljali svaki moj uspjeh, bili moj oslonac u teškim trenucima, ali najviše hvala što su odmalena bili moji najbolji prijatelji.

Hvala mojim prijateljima što su bili uz mene i što su imali razumijevanja za mene. Nadam se da sam barem djelić toga mogla uzvratiti.

I hvala dobrome Bogu što mi je uvijek davao snagu i nadu na mome putu.

U Zagrebu , svibanj 2021 .

Katarina Mihaljević

9.Literatura

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2459-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194. PMID: 27297342; PMCID: PMC4910510.
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.
3. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, Schou M, Køber L, Torp-Pedersen C, Lamberts M, Kristensen SL. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 12;18(1):79. doi: 10.1186/s12933-019-0883-4. PMID: 31189473; PMCID: PMC6563366
4. Dei Cas A, Khan S.S , Butler J , Mentz R.J , Bonow R.O ,Avogaro A, Tschoepe D, Doehner W, Greene S.J , Senni M , Gheorghide M , Fonarow G.C ,
Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure, *JACC: Heart Failure*, Volume 3, Issue 2, 2015, Pages 136-145, ISSN 2213-1779,
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317791400451X>)

5. Wilkinson I.B, Raine T , Wiles K , Goodhart A, Hall C, O'Neill H . Oxford handbook of clinical medicine , tenth edition, Oxford , Oxford University press ; 2017.
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo .Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CRODIAB,Izvješće za 2018.

Dostupno na : <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/09/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2018.-godinu.pdf>
- 8.Hrvatski zavod za javno zdravstvo . Hrvatski – zdravstveno statistički ljetopis za 2019.godinu

Dostupno na : https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf
9. Standards of Medical Care in Diabetes—2019, Abridged for Primary Care Providers, American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 2018;42(1):S1–S194.
10. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix [Internet]*. 2009 [pristupljeno 16.03.2021.];15(80/81):90-98. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/6867>
11. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. [Updated 2020 Nov 19]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/?report=classi>

12. Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix* : specijalizirani medicinski dvomjesečnik [Internet]. 2014. [pristupljeno 26.11.2020.];20(112):90-94. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:920477> Naslov : Srčano zatajivanje u oboljelih od šećerne bolesti
13. Selthofer-Relatić K; Drenjančević I.
Čimbenici rizika za kronično zatajivanje srca // *Medix* : specijalizirani medicinski dvomjesečnik, 112 (2014), 84-88 (podatak o recenziji nije dostupan, pregledni rad, stručni)
14. Ralston S H , Penman I D , Strachan M WJ , Hobson R P . Davidson's Principles and Practice of Medicine , 23rd Edition , Edinburgh , Elsevier , 2018.
15. Ponikowski P , Voors A.A, Anker S.D , Bueno H, Cleland J.G.F, Coats A.J.S, Falk V, González-Juanatey J.R., Harjola V-P, Jankowska E.A, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J.T, Pieske B, Riley J.P, Rosano G.M.C, Ruilope L.M , Ruschitzka F , Rutten F.H , P van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
16. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016 Jun 29;5(7):62. doi: 10.3390/jcm5070062. PMID: 27367736; PMCID: PMC4961993.

17. Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L, Europske smjernice za zatajivanje srca 2016.-što je novo <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/12276/Europske-smjernice-za-zatajivanje-srca-2016-sto-je-novo.html>
18. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019 Sep;62(9):1550-1560. doi: 10.1007/s00125-019-4926-x. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31317230; PMCID: PMC6677875.
19. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019 Jan 4;124(1):121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371. PMID: 30605420; PMCID: PMC6447311.
20. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6S):S40-S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010. PMID: 28526183.
21. Sharma A, Cooper LB, Fiuzat M, Mentz RJ, Ferreira JP, Butler J, Fitchett D, Moses AC, O'Connor C, Zannad F. Antihyperglycemic Therapies to Treat Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus. *JACC Heart Fail*. 2018 Oct;6(10):813-822. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.020. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30098964.
22. Rangaswami J , MD, Vice Chair, Bhalla V, MD, FAHA, Blair J.E.A , MD, Chang T.I , MD, MS, Costa S , MD, Lentine K.L , MD, PhD, Lerma E.V, MD, FAHA, Mezue K, MD, MSc, Molitch M , MD, Mullens W , MD, PhD, Ronco C , MD, Wilson Tang W.H , MD, FAHA, McCullough P.A , MD, MPH, FAHA, Chair, and On behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology

Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association

Volume 139, Issue 16, 16 April 2019, Pages e840-e878

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>

23. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Nov;15(6):494-503. doi: 10.1177/1479164118794619. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30176743.

24. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018 May;23(3):303-323. doi: 10.1007/s10741-018-9685-0. PMID: 29516230; PMCID: PMC5937871.

25. Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone? *Cardiology*. 2020;145(5):311-320. doi: 10.1159/000504694. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31865310.

10. Životopis

Zovem se Katarina Mihaljević. Rođena sam 30.8.1996. u Zagrebu, gdje sam završila osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u srpnju 2015. godine i redovito polažem godinu za godinom.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.