

# Specifičnosti liječenja dijabetesa tipa 2 u pacijenata nakon preboljelog infarkta miokarda

---

Cvrtila, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:877650>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

Dora Cvrtila

Specifičnosti liječenja dijabetesa tipa 2 u  
pacijenata nakon preboljelog infarkta  
miokarda

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso" pod vodstvom doc.dr.sc. Velimira Altabasa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

**ATP-binding cassette transporter**

**ACEi** – inhibitor konvertaze angiotenzina (engl. angiotensin-converting-enzyme inhibitor)

**ADA** – Američko udruženje za šećernu bolest (engl. American Diabetes Association)

**AGE**- uznapredovali proizvodi glikacije (engl. Advanced glycation end products)

**ARB** – blokator angiotenzinskog receptora (engl. angiotensin II receptor blockers)

**DPP-4** inhibitori- inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4

**DM2**- Šećerna bolest tipa 2 (engl. Diabetes mellitus type 2)

**EMNG**- elektromioneurografija

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

**GIP**- želučani inhibicijski peptid (engl. gastric inhibitory peptide)

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

**GLUT 2** – transporter za glukozu tip 2 (engl. Glucose transporter 2)

**GLUT 4** – transporter za glukozu tip 4 (engl. Glucose transporter 4)

**HbA1c** – hemoglobin A1c (glikirani hemoglobin)

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

**IM**- infarkt miokarda

**ITM** – indeks tjelesne mase

**KVB** – kardiovaskularne bolesti

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

**PCSK-9** - proproteinska konvertaza subtilizin keksin tipa 9 (engl. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 )

**PCI-** perkutana koronarna intervencija

**PKC** – protein kinaza C (engl. protein kinase c)

**PPAR  $\alpha$**  - peroksisomski proliferator-aktivirani receptor alfa (engl. peroxysome proliferator-activated receptor alfa)

**PPAR  $\gamma$**  – peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gamma (engl. peroxysome proliferator-activated receptor gamma)

**RAS** – renin-angiotenzin sustav (engl. renin–angiotensin system)

**SGLT-2 inhibitori-** inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose cotransporter 2)

**siRNK-** mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. small interfering ribonucleic acid)

**SMK** – slobodne masne kiseline

**TG** – trigliceridi (engl. Triglyceride)

**TIA-** tranzitorna ishemijska ataka

**TIR-** (engl. Time in Range)

**tPA** – tkivni aktivator plazminogena (engl. tissue plasminogen activator)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization )

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. ABSTRACT .....	
3. UVOD.....	1
4.ŠEĆERNA BOLEST TIP 2.....	2
4.1 Epidemiologija šećerne bolesti.....	2
4.2 Etiologija i patogeneza šećerne bolesti tipa 2 .....	3
4.2.1 Inzulinska rezistencija .....	4
4.3 Komplikacije šećerne bolesti tipa 2 .....	5
4.3.1. Mikrovaskularne komplikacije .....	5
4.3.2. Makrovaskularne komplikacije .....	7
4.3.3. Infekcije povezane sa šećernom bolesti .....	8
4.4. Liječenje šećerne bolesti tipa 2 .....	10
4.4.1. Nefarmakološki načini liječenja.....	10
4.4.2. Oralni antidijetici .....	13
4.4.3. Inzulinsko liječenje.....	17
5. INFARKT MIOKARDA.....	19
5.1 Epidemiologija infarkta miokarda .....	19
5.2. Etiologija infarkta miokarda .....	20
5.3. Liječenje AIM-a .....	22
5.3.1. Reperfuzijska terapija .....	22
5.3.2. Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda.....	23
6. KARDIOVASKULARNI RIZICI I KARDIOPROTEKTIVNI ANTIDIJABETSKI LIJEKOVI .....	25
6.1 Kardiovaskularni rizici i šećerna bolest tipa 2.....	25
6.1.1. Hipertenzija.....	25
6.1.2. Dislipidemija.....	27
6.2. Antidijetici s kardioprotektivnim djelovanjem .....	28
6.2.1. Metformin.....	28
6.2.2. Tiazolidindioni .....	30
6.2.3. Agonisti GLP-1 receptora.....	31
6.2.4. SGLT-2 inhibitori .....	33
6.3. Smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2 s ASCVD rizikom .....	34

ZAKLJUČAK .....	37
ZAHVALE.....	38
LITERATURA.....	39
ŽIVOTOPIS.....	53

# 1. SAŽETAK

**Naslov rada:** Specifičnosti liječenja dijabetesa tipa 2 u pacijenata nakon preboljelog infarkta miokarda

Akutni infarkt miokarda te općenito kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti trenutno u svijetu. Kardiovaskularne komplikacije također su glavni uzrok smrti u pacijenata s dijabetesom tipa 2. Hipertenzija, dislipidemija, abdominalni tip debljine te razina glukoze i HbA1c glikiranog hemoglobina u krvi glavni su čimbenici rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 i aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Prva linija liječenja uključuje nefarmakološke mjere, smanjenje tjelesne težine, zdravija prehrana i tjelovježba dovest će do smanjenja prosječne razine glukoze i LDL-kolesterola te triglicerida u krvi i nižeg krvnog tlaka. Zahvaljujući oralnim hipoglikemijskim lijekovima kao što su bigvanidi, derivati sulfonilureje, tiazolidindioni, inkretini, SGLT-2 inhibitori, GLP-1 receptorski agonisti te inzulinskim preparatima, glukoza i dijabetičke komplikacije mogu se dobro prevenirati. Pacijenti koji uz dijabetes tipa 2 boluju i od kardiovaskularne bolesti te su na antihipertenzivnoj i antilipidnoj terapiji moraju biti pod posebnim oprezom od razvoja kardiovaskularnog incidenta. Oni se pokušavaju spriječiti lijekovima za dijabetes koji imaju kardioprotektivno djelovanje i time smanjuju ukupnu smrtnost od infarkta miokarda. GLP-1 agonisti potiču ekskreciju inzulina, sudjeluju u očuvanju funkcionalnosti  $\beta$  stanica gušterače i smanjuju tjelesnu težinu, uz antiaterosklerotski učinak. SGLT-2 inhibitori glikozurijom smanjuju volumen plazme i razinu glukoze, djeluju nefroprotektivno i snižavaju arterijski tlak. U obje skupine lijekova su pojedine supstance smanjile broj neželjeni kardiovaskularnih događaja u randomiziranim studijama. Prva linija terapije, metformin uz hipoglikemijski učinak smanjuje zonu ishemije i vaskularnu upalu te ukupnu smrtnost nakon AIM-a. Sve ove lijekove treba primjenjivati racionalno, u skladu s pacijentovim navikama, razini suradnje sa svojim liječnikom, načinu života te socijalnom i psihofizičkom stanju.

**Ključne riječi:** dijabetes tipa 2, akutni infarkt miokarda, kardioprotektivni hipoglikemici.



## 2. ABSTRACT

**Title:** Specifics in treatment of patients with diabetes type 2 after myocardial infarction

Acute myocardial infarction and cardiovascular diseases in general, are currently the most common cause of death in the world. Cardiovascular episodes are also the main cause of death in patients with type 2 diabetes. Hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, and the level of glucose and HbA1c glycosylated hemoglobin in the blood are the main negative predictive factors for the development of type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. The first line of treatment includes non-pharmacological interventions like weight reduction, healthier diet and exercise that will lead to reduction in average glucose, LDL-cholesterol and triglyceride levels in the blood as well as lowering of systolic blood pressure. Thanks to oral hypoglycemic drugs such as biguanides, sulfonylurea derivatives, thiazolidinediones, incretins, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and insulin preparations, blood glucose can be better controlled and diabetic complications can be reduced. Patients who, in addition to type 2 diabetes, also suffer from cardiovascular disease and are on antihypertensive and antilipid therapy must be under special precaution due to risks of cardiovascular incidents. These complications are trying to be avoided by diabetes drugs that have a cardioprotective effect and thus reduce the total mortality from myocardial infarction. GLP-1 agonists stimulate insulin secretion, participate in preserving the function of pancreatic  $\beta$  cells and reduce body weight. They have a proven antiatherosclerotic effect. SGLT-2 inhibitors reduce plasma volume and glucose level by excreting glucose through urine, therefore have a nephroprotective effect and lower arterial blood pressure. Substances from both drug classes have been shown to reduce the incidence of major cardiovascular adverse events. The first line drug, metformin with its hypoglycemic effect reduces ischemia zone and vascular inflammation as well as overall mortality after AMI. All these drugs should be used rationally, in accordance with the patient's habits, level of cooperation with his/her doctor, lifestyle and social and psychophysical wellbeing.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, acute myocardial infarction, cardioprotective antidiabetic drugs.

### 3. UVOD

Dijabetes tipa 2 čini čak 90% ukupno oboljelih od šećerne bolesti, dovodi do značajnih mikro- i makrovaskularnih komplikacija, veliko je opterećenje zdravstvenom sustavu te vodi ka dugotrajnom psihološkom i fizičkom stresu pacijentu i njegovoj obitelji. Iako je u posljednjem desetljeću znatno porasla svjesnost o rizičnim faktorima za nastanak dijabetesa tipa 2 te je održano mnogo uspješnih preventivnih javnozdravstvenih programa, prevalencija ove bolesti ostaje visoka. Rana detekcija kroz nacionalne programe ranog otkrivanja dijabetesa tipa 2 te dostupnost sigurnih i efektivnih lijekova smanjuje morbiditet i mortalitet tako da sprječava ili odgodi nastanak komplikacija. Veliki interes znanstvenika i doktora za ovu bolest te razumijevanje specifičnog genotipa i fenotipa ove bolesti, moglo bi u nadolazećim godinama smanjiti incidenciju ove bolesti na globalnoj razini (1). Glavni uzrok smrti u svijetu te glavni uzrok smrti u pacijenata s dijabetesom tipa 2 su kardiovaskularne bolesti kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult ili periferna ishemija tkiva raznih etiologija. Pacijenti s inzulinskom rezistencijom i povišenom prosječnom razinom glukoze u krvi imaju značajno niži postotak preživljenja akutnog infarkta miokarda od onih pacijenata s normalnom tolerancijom na glukozu. Razina glukoze u krvi važan je pokazatelj smrti nakon kardiovaskularnog incidenta (2).

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 postavlja se nakon 2 odvojena mjerenja razine glukoze u krvi koje iznose više od 7,0 mmol/L na tašte (dulje od 8 sati) ili više od 11,1 mmol/L nakon obroka. Za postavljanje dijagnoze koriste se još određivanje razine HbA1c glikiranog hemoglobina te OGTT test (3). Primjenom oralnih antidijabetika, inzulina i promjenom životnih navika, rizični čimbenici za akutne koronarne incidente kod pacijenata s dijabetesom mogu se znatno umanjiti. Također, primjena antihyperglikemika kao što su GLP-1 agonisti, SGLT-2 inhibitori, te metformin, osim što održavaju razinu normoglikemije, djeluju i kardioprotektivno na razne načine. Nužan je individualan pristup svakom pacijentu s obzirom na njegovu dob, spol, čimbenike rizika i postojeće komorbiditete kako bi se smanjio ukupan mortalitet od akutnih kardioloških zbivanja.

## 4.ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

### 4.1 Epidemiologija šećerne bolesti

Šećerna bolest je multifaktorski poremećaj metabolizma ugljikohidrata, lipida i proteina te je trenutno jedan od vodećih javnozdravstvenih problema na svjetskoj razini. Prema podacima iz 2021. godine (IDF Diabetes Atlas) 537 milijuna ljudi u dobi od 20. do 79. godine živi s dijabetesom. 3 od 4 odrasle osobe s dijabetesom žive u slabo i srednje razvijenim zemljama svijeta. Procijenjeno je da svakih 5 sekundi jedna osoba umre od posljedica šećerne bolesti, što je ukupno u 2021. godini iznosilo 6.7 milijuna smrtnih slučajeva (4). Prema podacima iz CroDiab registra u RH od dijabetesa boluje 310.212 osoba od kojih 90% boluje od šećerne bolesti tipa 2. (Tablica br.1) Svaka 11. osoba u RH boluje od šećerne bolesti te se procjenjuje da oko 33% dijabetičara još nije dijagnosticirano. Dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih dijabetičara u RH ima blizu 500.000 (5). Ukupna prevalencija iznosi 6, 1% u dobi 18-65 godina, a u starijoj dobi je i značajno veća te se sveukupna prevalencija procjenjuje na 8, 9% u odraslih (6).

Šećerna bolest tipa 2, ujedno je i najčešći oblik bolesti te se uglavnom dijagnosticira kod pretilih ljudi, pogotovo onih s abdominalnim tipom debljine te kod onih s metaboličkim sindromom. Masno tkivo oko abdomena i na gornjem dijelu tijela (oblik jabuke) dovodi se u vezu s inzulinskom rezistencijom, srčanom bolešću, visokim krvnim tlakom, moždanim udarom i povišenim kolesterolom. Ono što je zabrinjavajuće je da preko 54% Hrvata živi s prekomjernom težinom, dok u dječjoj populaciji oko 35% ima problema s kilogramima. Sve ove brojke upućuju na kontinuirano debljanje populacije, a time se iznimno povećava rizik za nastankom dijabetesa tipa 2 u odrasloj dobi. 67.6% muškaraca u Republici Hrvatskoj su pretili da zauzimaju prvo mjesto na europskoj ljestvici pretilih ljudi što je glavni predisponirajući čimbenik za nastanak inzulinske rezistencije te pojave šećerne bolesti tipa 2 (7).

**Tablica br. 1. Sve dijagnosticirane osobe sa šećenom bolesti u 2021. godini prema tipu bolesti i županiji prebivališta.** Preuzeto sa HZJZ-a prema CroDiab registru (8).

ŽUPANIJA	Drugi	Nespecificirani	Tip 1	Tip 2	Ukupno
BJELOVARSKO-BILOGORSKA	5	69	850	8627	9551
BRODSKO-POSAVSKA	5	74	1388	9286	10753
DUBROVAČKO-NERETVANSKA	19	163	1347	8031	9560
GRAD ZAGREB	91	764	7134	50423	58412
ISTARSKA	27	428	2153	14082	16690
KARLOVAČKA	21	118	981	10124	11244
KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKA	13	257	580	7611	8461
KRAPINSKO-ZAGORSKA	10	109	979	10505	11603
LIČKO-SENJSKA	7	41	456	3510	4014
MEĐIMURSKA	13	69	1338	6956	8376
OSJEČKO-BARANJSKA	17	248	2334	19954	22553
POŽEŠKO-SLAVONSKA	2	47	941	4817	5807
PRIMORSKO-GORANSKA	46	401	2845	19035	22327
SISAČKO-MOSLAVAČKA	12	125	1183	12163	13483
SPLITSKO-DALMATINSKA	53	432	4099	29583	34167
ŠIBENSKO-KNINSKA	9	360	1053	7654	9076
VARAŽDINSKA	28	129	1126	10936	12219
VIROVITIČKO-PODRAVSKA	23	71	485	5796	6375
VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	14	167	1831	12574	14586
ZADARSKA	13	620	1571	9979	12183
ZAGREBAČKA	44	288	2559	23232	26123
NEPOZNATO		5	40	177	222
<b>Ukupno</b>	<b>472</b>	<b>4985</b>	<b>37273</b>	<b>285055</b>	<b>327785</b>

## 4.2 Etiologija i patogeneza šećerne bolesti tipa 2

Šećerna bolest tipa 2 karakterizirana je inzulinskom rezistencijom i na početku nije ovisna o inzulinskoj primjeni. U većini slučajeva ovaj oblik šećerne bolesti počinje nakon 30. godine, a najčešća dijagnoza se postavlja između 50.-60. godine te se zato naziva i šećernom bolesti odrasle dobi. U fiziološkom stanju nakon unosa hrane, glukoza dolazi do beta stanica Langerhansovih otočića te preko GLUT-2 receptora ulazi u stanice. Zbog porasta ATP-a zatvaranjem K<sup>+</sup> kanala dolazi do nakupljanja kalija, a s time i pozitivnog naboja u stanici. Ovakav događaj posljedično vodi do depolarizacije stanične membrane te do ulaska Ca<sup>2+</sup> iona u citoplazmu β stanica i do otpuštanja prethodno sintetiziranog inzulina pohranjenog u sekretornim vezikulama. U

drugoj fazi otpuštanja inzulina dolazi do sinteze i ekskrecije novostvorenog inzulina (9).

Inzulin djeluje na GLUT-4 transportni sustav najviše u jetri i mišićnim stanicama te omogućuje glukozu ulazak u citoplazmu. Tako potiče stvaranje glikogena, ali i pretvorbu glukoze u trigliceride što inducira lipogenezu. Kako je inzulin primarni anabolički hormon tijela, on inhibira glukoneogenezu u jetri te lipo- i proteolizu u adipocitima i mišićnim stanicama. Ulaskom glukoze u stanice, njena koncentracija u krvi se nakon obroka vraća na normalne vrijednosti. Ovim je kompleksnim sustavom omogućena regulacija postprandijalne hiperglikemije te održavanje stanja normoglikemije.

Osim u jetri i mišićima, inzulin ima velikog učinka i u središnjem živčanom sustavu, najviše u mozgu. Kao pleiotropni hormon modulira kompleksne funkcije učenja i memorije dok njegov disbalans je povezan s metaboličkom disregulacijom i neurodegenerativnim bolestima. Inzulinska rezistencija i šećerna bolest povećavaju rizik od nakupljanja beta amiloidnog peptida, smanjene količine inzulinskih receptora na neuronima te povećana fosforilacija tau proteina što ide u korist nastanku Alzheimerove bolesti i drugih degenerativnih kognitivnih procesa (10).

#### **4.2.1 Inzulinska rezistencija**

Glavna obilježja šećerne bolesti tipa 2 su poremećaji u sekreciji inzulina i rezistencija perifernih tkiva na inzulinski učinak. Inzulinska rezistencija je patofiziološko stanje u kojem normalna razina inzulina ne dovodi do adekvatnog sniženja hiperglikemije. Povišena glukoza u krvi ovakvih pacijenata potaknut će lučenje inzulina iz gušterače u većim količinama nego u zdravih ljudi bez inzulinske rezistencije te tako nastaje stanje hiperinzulinemije. Iako je u takvih pacijenata prisutna povišena koncentracija inzulina nego u normalnim uvjetima, zbog receptorskih i postreceptorskih poremećaja u ciljnim stanicama, ne dolazi do adekvatnog snižavanja hiperglikemije (11). Tijekom vremena, beta stanice gušterače neće više biti u mogućnosti sintetizirati tolike koncentracije inzulina zbog glukolipotoksičnosti i oksidativnog stresa. Smanjena funkcija endogenog inzulina i periferne rezistencije dovodi do stanja predijabetesa koje daljnjom progresijom i uništenjem beta stanica dovodi do dijabetesa ovisnog o inzulinu (12). Nemogućnost inzulina da napravi supresiju lipolize u inzulin-rezistentnim tkivima,

pogotovo u visceralnom masnom tkivu, povećava cirkulaciju slobodnih masnih kiselina (SMK). Veća koncentracija SMK direktno utječe na metabolizam jetre i mišića te posljedično pogoršava inzulinsku rezistenciju (13).

Inzulinska rezistencija je uz povišen krvni tlak, povišene razine kolesterola i LDL-a, smanjene razine HDL-a te abdominalnog tipa debljine glavni čimbenik metaboličkog sindroma, koji se povezuje s nastankom aterosklerotske bolesti krvnih žila. U rizične čimbenike za nastanak inzulinske rezistencije primarno pripadaju debljina, sjedilački način života, dijeta bazirana na ugljikohidratima, pušenje i alkohol, dob iznad 45. godine života, hiperuricemija, neki drugi endokrinološki poremećaji kao gestacijski dijabetes ili Cushingov sindrom, policistični jajnici drugi (14).

### **4.3 Komplikacije šećerne bolesti tipa 2**

Šećerna bolest tipa 2 uz nedovoljno kontroliranu glikemiju dovodi do promjena na malim krvnim žilama, a s progresijom bolesti i do klinički vidljivih komplikacija kao što su gangrena nožnih prstiju, sljepoća, oštećenje renalne funkcije, dijabetička encefalopatija i dr. Godine loše kontrolirane glukoze u krvi dovode do glikacije serumskih i tkivnih proteina uz stvaranje uznapredovalih proizvoda glikacije (engl. Advanced glycation end products, AGE), aktivacije proteinske kinaze C (PKC) i stvaranje superoksida koji povećavaju permeabilnost i dovode do disfunkcije endotela krvne žile (15). Uz dislipidemiju, hiperglikemiju i hiperinzulinemiju dolazi do ubrzane ateroskleroze, angine pectoris, koronarnih incidenata, cerebrovaskularne bolesti i apopleksije te do periferne opstruktivske arteriopatije.

Dokazano je da je prevalencija mikrovaskularnih komplikacija veća u pacijenata iz ruralnih područja, onih koji su imali veću prosječnu vrijednost GUK-a, kardiovaskularnu bolest u anamnezi, viši sistolički tlak, veći BMI, višu razinu triglicerida i LDL-a te onih koji su rjeđe odlazili na kontrolne preglede (16).

#### **4.3.1. Mikrovaskularne komplikacije**

Dijabetička retinopatija je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti koju karakteriziraju oštećenja kapilara retine i neovaskularizacija, mikroaneurizme, krvarenja i eksudati na mrežnici, edem makule vidnog živca i u uznapredovalim stadijima sljepoća. Šećerna je bolest jedan od najčešćih uzroka sljepoće u svijetu,

pogotovo u razvijenim državama. Novonastale krvne žile su propusnije i nestabilne strukture te može doći do krvarenja u viterus i posljedične upale. U ranim stadijima bolesti nema simptoma te se bolest slučajno dijagnosticira na oftalmološkom pregledu pri pregledu očne pozadine. U kasnijim stadijima bolesti bolesnici se žale na zamućenje vida, ispade u vidnom polju, djelomičan ili potpun gubitak vida (15). Rano prepoznavanje i pravomjerno liječenje makularnog edema papile vidnog živca moglo bi spriječiti razvoj ispada vidnog polja i sljepoće (17). Kako bi se spriječile nereverzibilne posljedice ove bolesti, bitno je da bolesnici s DM2 često odlaze na oftalmološke kontrolne preglede.

Dijabetička nefropatija kronična je komplikacija na razini glomerula zbog dugotrajne hiperglikemije i oštećenja endotela bogatog spleta krvnih žila bubrega. Zadebljanje bazalne membrane glomerula, ekspanzija mezangija i skleroza glomerula dovode do glomerulske hipertenzije i progresivnog smanjenja glomerulske filtracije. Prvi znakovi bolesti su uglavnom pojava albumina u mokraći, pogoršanje hipertenzije, nefrotski sindrom ili akutno zatajenje bubrega (15). Pozitivan nalaz proteina u mokraći gdje je albuminurija >300 mg/dan govori u prilog uznapredovaloj dijabetičkoj nefropatiji. Ireverzibilni stadij uremije može nastati nakon trajanja bolesti od 10-30 godina (18). ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, te pojedini kalcijevih antagonista djeluju nefroprotektivno i snižavaju intraglomeruski tlak te se propisuju već pri prvim znakovima bubrežnog oštećenja u dijabetičara. Pokazalo se da je primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora, kao nedihidropiridinskih kalcijevih antagonista u svrhu prevencije mikroalbuminurije, makroalbuminurije i smrti od bubrežnog zatajenja vrlo efektivna kod dijabetičara s visokim rizikom za razvoj bubrežne bolesti (19). Osim primjene navedene terapije, liječenje se provodi regulacijom glikemije, lipidograma, i kontrolom hipertenzije.

Dijabetička polineuropatija oštećenje je perifernih živaca najčešće stopala i šaka no može zahvaćati i autonomni živčani sustav. Oko 12% osoba sa šećernom bolešću ima razvijen neki oblik dijabetičke neuropatije već pri dijagnozi same bolesti, a oko 50% bolesnika ima simptome u kasnijem toku bolesti (18). Mikrovaskularne promjene dovode do ishemije živčanih vlakana, a nekontrolirana hiperglikemija remeti metabolizam neurona. Pacijenti se najčešće žale na parestezije, dizestezije i gubitak osjeta promjene temperature. Najčešća je distalna osjetna i motorna polineuropatija. Zbog smanjene osjetilne komponente živaca, traume ostaju neprepoznate, stvaraju

se ulceracije i kronične rane te neuropatske promjene zglobova pogotovo na stopalima i nožnim prstima. Za postavljanje dijagnoze potrebno je napraviti testove provodljivosti živaca (EMNG), testove kvantitativnog određivanja osjetila i testove autonomnog živčanog sustava. Autonomna neuropatija uglavnom bude prepoznata u obliku ortostatske hipertenzije, tahiaritmija, intolerancije napora, probavnih problema kao što su dispepsija, disfagija, mučnina i povraćanja, opstipacije ili proljev. Od urogenitalnih simptoma pojavljuju se inkontinencija i retencija urina, erektilna disfunkcija, retrogradna ejakulacija i smanjenje vlažnosti rodnice u žena (15). Liječenje dijabetičke polineuropatije je kompleksno, postizanje normoglikemije i izbjegavanje alkoholnih pića smanjuje učestalost neuroloških komplikacija. Kod sindroma bolnih neuropatija propisuju se periferni analgetici, infuzije lidokaina u težim slučajevima te antidepressivi (imipramin ili amitriptilin). Novije studije pokazuju kako intravenozna primjena gangliozida djeluje neuroprotektivno, antiapoptotičko, poboljšava ishemiju perifernih živaca i tkiva te se koriste za neke oblike polineuropatija koje su viđene u dijabetičara, osoba s Parkinsonovom bolesti ili nakon preboljelog CVI-ja (20).

#### **4.3.2. Makrovaskularne komplikacije**

Dijabetička makroangiopatija prisutna je u obliku aterosklerotskih promjena na velikim krvnim žilama tijela kao što su torakalna i abdominalna aorta, renalne arterije te ingvinalne i femoralne krvne žile. Osim rizičnih faktora za nastanak ateroskleroze kao što su debljina, pušenje, hiperlipidemija, smanjena fizička aktivnost, hipertenzija, nepravilna prehrana, pojavom šećerne bolesti javljaju se i posebni rizici kao što su hiperglikemija, pojačano stvaranje sorbitola, glikozilacija proteina, poremećaji sustava za zgrušavanje itd. Koronarna bolest je vodeći uzrok smrti osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2 (18). Ono što je karakteristično za dijabetičku koronarnu bolest je to što je rjeđe praćena klasičnom ishemičnom boli. Osim akutnog koronarnog sindroma (AKS), može se dijagnosticirati i dijabetička kardiomiopatija s posljedičnom hipertrofijom lijeve klijetke i konačnog zatajenja srca zbog slabljenja sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke. Dijagnoza kardiovaskularnih bolesti se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda, kardioloških pretraga, holtera EKG-a, mjerenja tlaka, UZV-a srca i krvnih žila i druge kardiološke obrade pacijenta. Liječenje se temelji na otklanjanju rizičnih čimbenika te za razliku od mikrožilnih promjena, stroga regulacija glikemije ovdje nije najznačajnija mjera prevencije (15). Osim kardioloških

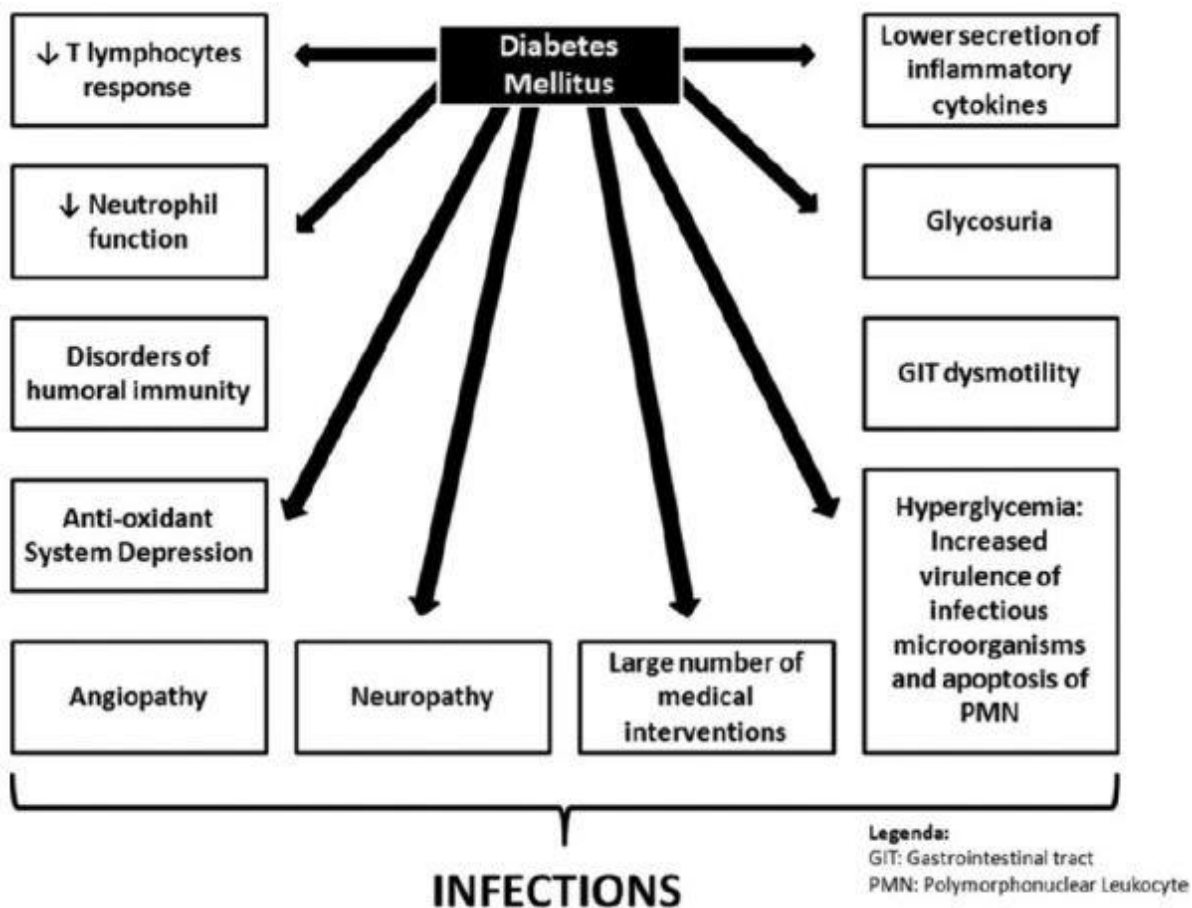


zbivanja, kao posljedica makrovaskularnih komplikacija, često se javlja i angina pectoris, TIA, apopleksije te periferne opstruktivske arteriopatije udova. Potreba za amputacijom pojedinih okrajina ili njihovih dijelova je oko 10% i trenutno je u porastu.

Dijabetičko stopalo rezultat je međusobnog djelovanja mikro- i makrovaskularnih promjena i oštećenja. Nastaju funkcionalne promjene kože, potkožja i krvnih žila stopala te dolazi do težih infekcija koje dovode do gangrena prstiju ili drugih dijelova stopala. Kako dugogodišnji dijabetičari gube senzorne živčane nastavke, ponekad niti ne osjete stvaranje ulkusa na dijelovima stopala koja su najčešće u dodiru s podlogom. Ovakve neuropatske promjene podložne su infekcijama, dovodeći do flegmone, a često i do gangrenoznih promjena koje zahtijevaju amputaciju (18). Novija istraživanja kažu kako su pacijenti s perifernom arterijskom bolesti nedovoljno dobro liječeni te da su kardioprotektivni lijekovi kao što su SGLT-2 inhibitori, agonisti GLP-1 receptora, statini i antitrombotički lijekovi korisni i u prevenciji najtežih makrovaskularnih posljedica šećerne bolesti (21).

### **4.3.3. Infekcije povezane sa šećernom bolesti**

Osobe koje boluju od šećerne bolesti imaju veću incidenciju infekcija i upala zbog pogodnog, hiperglikemijskog okoliša. Ovakav habitat je povoljan za brži razvoj bakterija i drugih mikroorganizama te remeti normalnu imunološku funkciju organizma. Obilje glukoze u tkivima oštećuje neutrofile, humoralnu imunost, umanjuje efektivnost antioksidativnog sustava, smanjuje se antibakterijska aktivnost u urinu te utječe na motilitet gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava. Osim što su infekcije češće, kod dijabetičara su one i opasnije zbog depresije imunološkog sustava pa infekcije u dijabetičara dovode do većeg morbiditeta i mortaliteta. (Slika 1)



**Slika1. Patofiziologija infekcija povezanih sa šećernom bolesti.** Preuzeto sa: Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-S36.

Infekcije dijabetičkog stopala, maligni otitis externa, rinocerebralna mukormikoza i gangrenozni kolecistitis samo su neke od infekcija koje se u zdravoj populaciji javljaju jako rijetko, dok su češće kod dijabetičara (22). Šećerna bolest je identificirana kao rizični faktor za infekciju *Salmonellom enteritidis*, također incidencija tuberkuloze u dijabetičkoj populaciji je tri do četiri puta veća nego u generalnoj populaciji. Žene su posebno podložne vulvovaginitisima uzrokovanim *Candidom albicans* dok su orofaringealne i kožne kandidijaze prisutne u oba spola. Kako je klinička slika u ovih pacijenata teža, tako je i eradikacija patogena u dijabetičara zahtjevnija. Osim agresivne antimikrobne terapije, potrebno je stabilno održavati razinu normoglikemije (23).

## 4.4. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Temeljni cilj liječenja je kontrola hiperglikemije kako bi se spriječili simptomi i komplikacije. Poželjno bi bilo dnevnu razinu glukoze u krvi održavati između 3.9 i 10.0 mmol/L. Kod osoba oboljelih od dijabetesa iznimni je važno pratiti razinu glikoliziranog hemoglobina HbA1c koji nam pokazuje prosječne vrijednosti glukoze u posljednja 2-3 mjeseca, ali ne daje uvid kako vrijednosti glukoze padaju i rastu tijekom dana, odnosno u glukovarijabilnost (24).

Prevenција mikrovaskularnih komplikacija koje su direktno povezane s kroničnom hiperglikemijom u oba tipa šećerne bolesti pokazuju i ovisnost o razini HbA1c (25). Granica HbA1c pri kojoj je prepoznata povezanost s razvojem većeg broja komplikacija je oko 53 mmol/L ili oko 7%. U pojedinih osoba sa šećernom bolesti opravdano je težiti strožim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina od 6,0 do 6,5% ako se to može postići bez znatne hipoglikemije ili drugih nepovoljnih učinaka liječenja (26). Zajedničke smjernice ADA-e i EASD-a također preporučuju snižavanje HbA1c ispod 7,0% u većine oboljelih kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih komplikacija (27). To se može postići već održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od približno 8,3 do 8,9 mmol/L, odnosno u idealnim uvjetima ciljna koncentracija glukoze u plazmi natašte i predprandijalno treba biti od 3,9 do 7,2 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L (28). Kako taj parametar nije dobar pokazatelj broja hiper- i hipoglikemijskih epizoda, danas se često koriste kontinuirani monitori glukoze koji preko čitača direktno očitava razinu glukoze iz potkožja pacijenta. Ovakvi moderni mjerači su dobri pokazatelji parametra „TIR“ (engl. Time in range) vremena provedenog u ciljnom rasponu vrijednosti glukoze koji je revolucionariziralo živote oboljelih od dijabetesa. Zahvaljujući modernoj tehnologiji pacijenti sami mogu utjecati na kontrolu glukoze i uspješnost ishoda liječenja (29).

### 4.4.1. Nefarmakološki načini liječenja

Važni elementi za sve pacijente kojima je dijagnosticiran neki oblik šećerne bolesti su edukacija, tjelovježba, pridržavanje dijete te spoznaja o samokontroli glikemije. ADA (engl. American Diabetes Association) ili Američko dijabetološko društvo ističe nutritivnu terapiju uz pojačanu fizičku aktivnost i edukaciju o bolesti kao jednu od glavnih prediktivnih faktora na ishod i broj komplikacija šećerne bolesti (30). Edukacija

bolesnika, dijabetička prehrana i tjelovježba su prve tri komponente liječenja i nazivaju se osnovnim principima liječenja šećerne bolesti te u približno polovice bolesnika to je jedini oblik liječenja.

#### **4.4.1.1. Edukacija i nadzor pacijenata**

Liječenje šećerne bolesti sastavnica je svakidašnjeg života pa liječenje ne može preuzeti samo medicinski tim već veliku odgovornost snosi i sama osoba koja boluje od šećerne bolesti. Ona mora upoznati svoju bolest, njezine komplikacije i način njihova sprječavanja odnosno liječenja (31).

Svaki pacijent s postavljenom dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 mora dobiti potrebne informacije o najvažnijim karakteristikama svoje bolesti od medicinskih sestara koje drže edukacije i od svojih liječnika obiteljske medicine. Samozbrinjavanje šećerne bolesti obuhvaća kontrolu prehrane, pažnju na higijenu tijela, provođenje svakodnevne tjelesne aktivnosti, samokontrolu razine glukoze u krvi i mokraći i, ovisno i rezultatima, mijenjanje terapije od strane osobe oboljele od šećerne bolesti. Većinu bolesnika tipa 1 i tipa 2 kojima je inzulin potreban, može se poučiti i o titriranju doze inzulina. Odgoj i podučavanje treba učvršćivati prigodom svake posjete liječniku ili hospitalizacije. Formalni edukacijski programi, koje uglavnom provode dijabetološke/patronažne sestre i nutricionisti često su vrlo učinkoviti (15).

#### **4.4.1.2. Dijetalna prehrana**

Najizazovniji dio pri nastanku plana prehrane je optimizirati unos svih hranjivih namirnica individualno za svakog pojedinca. Prema Američkom dijabetološkom društvu (ADA- American Diabetes Association) ne postoji idealan plan prehrane za sve pacijente, već se on sastavlja prema individualnim osobinama, željama, komorbiditetima, razini šećerne bolesti itd. Dijeta u osoba sa šećernom bolesti mora biti pojedinačno određena s obzirom na prehrambene navike i druge čimbenike vezane za stil života. Energetski sadržaj ovisi o potrebi održavanja dosadašnje tjelesne težine, njezina smanjivanja ili povećanja. Promovirajući i održavajući navike zdravijeg načina hranjenja, ADA odabirom određenih namirnica te specificiranjem količine obroka želi poboljšati sveukupno zdravlje pacijenta te specifično održavati HbA1c u tih pacijenata < 7%, postizati prosječne vrijednosti tlaka <140/80 mmHg te smanjiti tjelesnu težinu kod onih kojima je to potrebno. Idealan lipidogram kojem teže

sve preventivne i kurativne mjere kod dijabetičara je: LDL kolesterol < 2.6 mmol/L, trigliceridi < 1.7 mmol/L i HDL kolesterol > 1.0 mmol/L (32).

Kvaliteta ugljikohidrata se može odrediti prema glikemijskom indeksu (GI). Iz meta-analiza prospektivnih studija, niski glikemijski indeks asociran je s nižim rizikom za razvoj dijabetesa kao i sa stabilnijom regulacijom GUK-a u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 (33). Hrana s niskim GI ne uzrokuje nagli porast glukoze u krvi već se ona sporije otpušta i drži nas sitima dulji period. Takav plan prehrane bazira se na povrću i voću kao što su paprike, brokula, rajčice, salate, špinat, patlidžani, zatim jagode, borovnice, jabuke i kruške, slanutak, riža punog zrna, grahorice i orašasti plodovi. Preporučuju se sladila kao nadomjesci šećera jednake kalorijske vrijednosti za utilizaciju kojih nije potreban inzulin ( sorbitol, ksilit, fruktoza) ili umjetna sladila praktički bez kalorijske vrijednosti (saharin, ciklomat, aspartat) (34).

Kofeinska i bezkofeinska kava su dokazane protektivno te se pokazalo kako smanjuju rizik za nastanak komplikacija u dijabetičara dok se gazirana bezalkoholna pića i sokovi puni šećera ne preporučuju (35).

Zbog geografskog položaja imamo priliku konzumirati namirnice i načine pripreme mediteranske dijeta (36). Ona je temeljena na minimalno procesiranoj hrani temeljenoj na povrću, konzumacija maslinovog ulja kao glavnog izvora masnoća, niska upotreba crvenog mesa, što veća količina ribe, peradi te niska do umjerena količina vina uz obroke. Ovakva mediteranska dijeta, u usporedbi s drugim konvencionalnim dijetama pokazala je bolji glikemijsku kontrolu, povećanu inzulinsku osjetljivost te smanjen rizik o kardiovaskularnih bolesti (37).

#### **4.4.1.3. Tjelesna aktivnost**

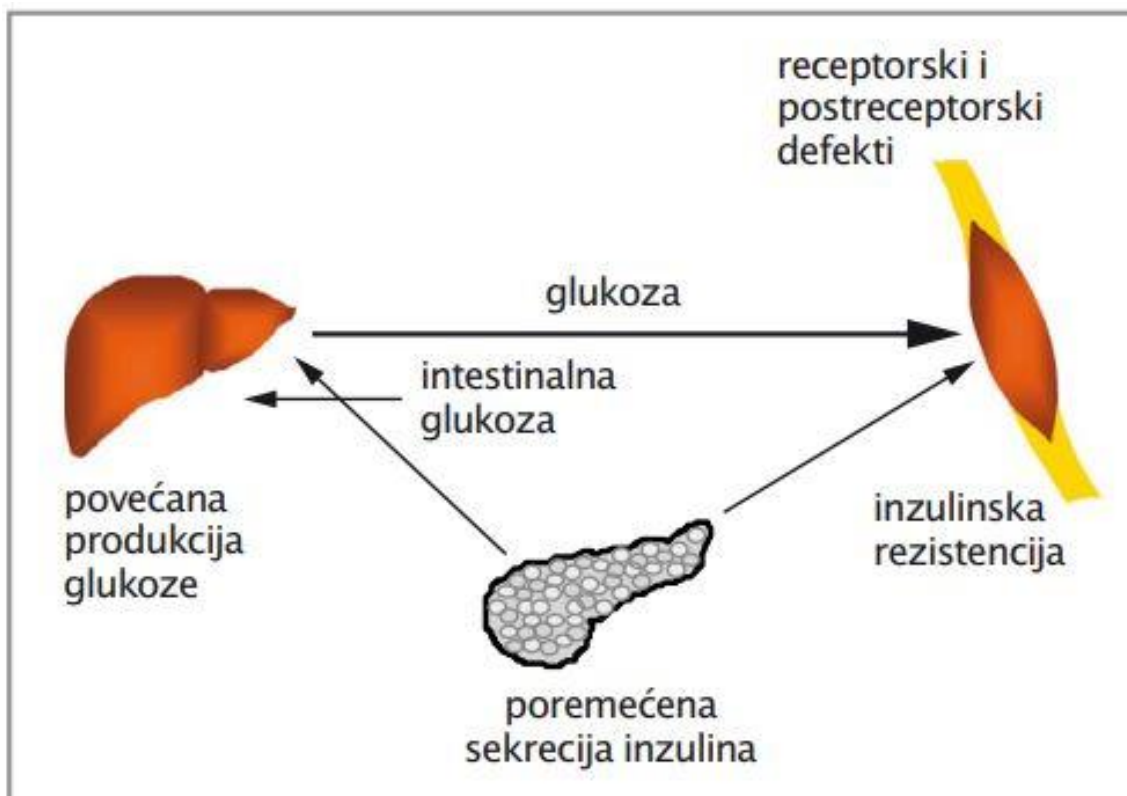
Fizička aktivnost poboljšava kontrolu glikemije, smanjuje rizik i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa šećernom bolesti. Umjerena do naporna fizička aktivnost je preporučena kod takvih pacijenata no oni ponekad mogu biti fizički oslabljeni, s dodatnim komorbiditetima što otežava održavanje preporučene dnevne količine kretanja. Na prvome se mjestu preporučuje aerobna, izotonička aktivnost (plivanje, vožnja biciklom, trčanje ili šetnje). Istraživanja su pokazala kako šetnja od samo 30 minuta dnevno smanjuje rizik za nastanak dijabetesa do čak 50% (38). Trenutačni dokazi podupiru hipotezu da sjedilački način života i niska

kardiorespiratorna utreniranost su uključeni u progresiju normalnog metabolizma glukoze do pojave šećerne bolesti tipa 2. Regularna fizička aktivnost kao što su hodanje, trčanje, vožnja bicikla, razgibavanje i ostale, uvelike usporavaju te čak i preokreću proces pogoršavanja metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije (39).

Pri aerobnim aktivnostima dolazi do promjene intenziteta i brzine potrošnje energenata što je većinom regulirano neuroendokrinim sustavom, točnije hormonima kao što su inzulin, glukagon, katekolamini te kortizol. Za vrijeme umjerene aktivnosti dolazi do veće potrebe mišića za glukozom, dolazi do aktivacije glukagona kao kataboličkog pokretača koji stimulira glikogenolizu, glukoneogenezu, metabolizam jetrenih aminokiselina te oksidaciju zaliha masti. Povećana potreba organizma za energijom za vrijeme treninga troši nepotrebne zalihe šećera i masti te smanjuje koncentraciju glukoze u krvi što pridonosi boljoj kontroli regulacije glikemije (40, 41).

#### **4.4.2. Oralni antidijabetici**

Oralni antidijabetici su lijekovi koji se rabe u terapiji šećerne bolesti tipa 2 koja je karakterizirana smanjenom sekrecijom inzulina i rezistencijom perifernih tkiva na inzulin. Njihova primjena je indicirana već kod same dijagnoze bolesti. Oralnih antidijabetika postoji nekoliko vrsta čija je zajednička funkcija popraviti regulaciju glikemije. (Slika br.2) U provedbi liječenja oralnim lijekovima potreban je oprez jer je preporučljivo liječenje predijabetesa započeti konzervativnim mjerama, povećanjem tjelesne aktivnosti, smanjenjem tjelesne mase i dijetalnom prehranom a tek onda krenuti razmišljati o dodatku oralnih lijekova (42). Dije se prema mehanizmima djelovanja na one koji primarno ne djeluju preko aktivacije beta stanica Langerhansovih otočića gušterače kao što su bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori alfa-glukozidaze, SGLT-2 inhibitori i analozi inkretina te na skupinu koja potiče lučenje inzulina kao što su derivati sulfonilureje i meglitinidi koji se još zbirnim nazivom zovu inzulinski sekretagozi. Potrebno je poznavati mehanizme djelovanja, moguće nuspojave i kontraindikacije te principe kombiniranja oralnih hipoglikemika prije njihovog propisivanja (43).



**Slika2.** Patofiziološki procesi šećerne bolesti tipa 2 na koje djeluju određene skupine oralnih hipoglikemika. Preuzeto sa: <https://hrcak.srce.hr/file/102532>

#### 4.4.2.1. Inzulinski sekretagozi ( derivati sulfonilureje i meglitinidi)

Derivati sulfonilureje i njihovi analozi vežu se za membranske receptore na  $\beta$ -stanicama Langerhansovih otočića u gušterači gdje dovode do zatvaranja ATP-ovisnih kalijevih kanala, nastaje depolarizacija membrane što otvara kalcijske kanale. Ulazak kalcija u stanicu stimulira ekskreciju inzulinskih granula (44, 45). Osim u gušterači receptori sulfonilureje pronađeni su u neuronima i drugim tkivima no tim receptorima nije dokazana relevantna funkcija pri održavanju normoglikemije u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Moguće da su ti receptori odgovorni za negativne učinke lijekova sulfonilureje na kardiovaskularni i centralni živčani sustav (46). Predstavnicima prve generacije ovih lijekova su zastarjeli i već neko vrijeme nisu u primjeni. Glavni predstavnici druge generacije su glipizid, gliburid, gliklazid, glibenklamid i glikvidon (47).

Novije generacije derivata sulfonilureje, osim pankreasnih učinaka djeluju i na druga tkiva tako da smanjuju proizvodnju glukoze u jetri povećavaju sintezu i broj inzulinskih

receptora kao i potiču unutarstanične učinke inzulina (48). Njihov poluživot u plazmi iznosi oko 8-12 sati te je zbog dugog zadržavanja u organizmu najčešća nuspojava hipoglikemija. Od neželjenih učinaka još su mogući osipi, alkoholom potaknuta zarumen, gubitak apetita i mučnina te ekfolijativni dermatitis. Oko 70% bolesnika snizi svoj HbA1c za 1-2% dok nakon 5 godina učinak održava samo oko 40% pacijenata zbog nastanka sekundarnog zatajivanja i rezistencije na lijek (49). Derivati sulfonilureje su najpotentniji oralni regulatori hiperglikemije, ali zato uzrokuju pogoršanje disfunkcije  $\beta$ -stanica gušterače (50, 51). Sulfonilureje nisu preporučene za davanje pacijentima s prekomjernom tjelesnom masom jer oni dodatno, ako se uzimaju kroz duže razdoblje, povisuju tjelesnu težinu i visceralno masno tkivo. Nakupljanje visceralne masti povećava inzulinsku rezistenciju, mijenja parametre lipidnog profila i rizični je čimbenik za nastanak hipertenzije što znatno povisuje vjerojatnost od kardiovaskularnog pobola i smrtnosti (52).

Ekskrecija lijekova sulfonilureje je različita, ovisi o lijeku, ali većina se izlučuje bubrezima. Zato nisu preporučeni za uzimanje kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije, uz neke iznimke jer bi se kod njih djelatna tvar još duže zadržavala u cirkulaciji i time bi hipoglikemijske epizode trajale duže nego kod primjene drugih skupina lijekova (50, 53). Iznimka je glikvidon koji je siguran za uzimanje kod starijih pacijenata i onih s bubrežnim oštećenjima jer se izlučuje primarno putem žuči i ima kraće vrijeme djelovanja (54).

Skupina meglitinida ili „glinida“ potiče lučenje inzulina na jednaki način kao i derivati sulfonilureje no učinak je brži i kratkotrajniji. Zbog njihova kraćeg poluživota, glavna nuspojava, hipoglikemija, puno je rjeđa u ovoj skupini lijekova. Repaglinid i nateglinid glavni su predstavnici ove skupine, uzimaju se neposredno prije tri glavna dnevna obroka te se najčešće koriste kao regulatori postprandijalne hiperglikemije (55). Po učinku na smanjenje HbA1c-a, očekivano sniženje je slično kao i kod lijekova sulfonilureje oko 1-1.5% te također uzrokuju povišenje tjelesne težine. Njihova prednost je to što se ne moraju uzimati ako osoba nije jela te su sigurni za primjenu u starijoj životnoj dobi u kojih su češća oštećenja jetre i bubrega. Njihova primjena je kontraindicirana u trudnoći i za vrijeme dojenja (49, 56).



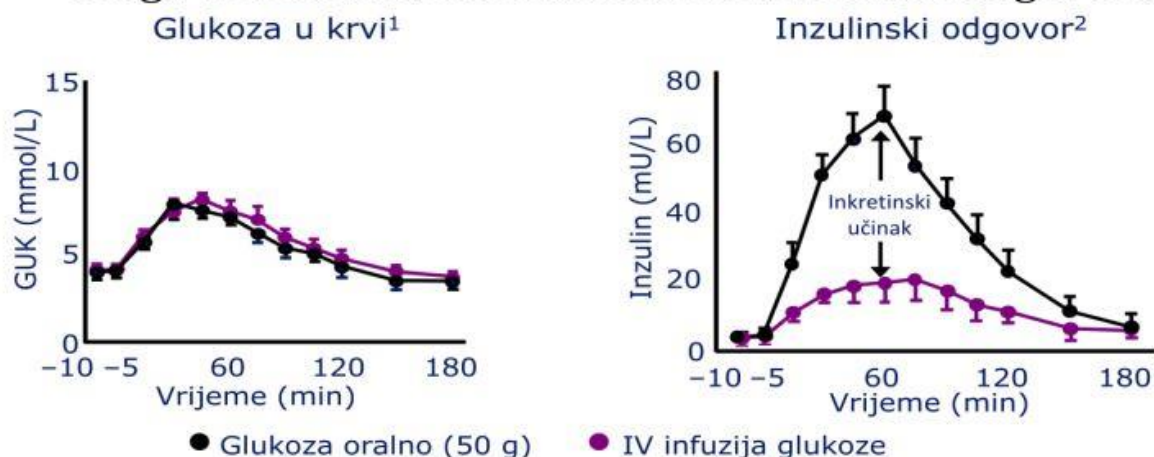
#### **4.4.2.2. Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze**

Akarboza i miglitol glavni su predstavnici ove skupine lijekova te se njih ne smatra hipoglikemicima u pravom smislu te riječi jer ne snižavaju izravno razinu glukoze u krvi. Njihov učinak je posredovan inhibicijom enzima alfa-glukozidaze koja se nalazi u tankom crijevu. Taj enzim pomaže u razgradnji složenih šećera na monosaharide te se njegovom inhibicijom smanjuje stupanj apsorpcije glukoze iz tankog crijeva. Ovi lijekovi imaju određenu učinkovitost te je preporučeno da se ne koriste kao monoterapija već da se kombiniraju s drugim oralnim hipoglikemicima. Od nuspojava najčešće su crijevne poteškoće kao što su napuhanost, vjetrovi i grčevi te proljevaste stolice (57). U tipu 2 šećerne bolesti mogu postići redukciju HbA1c-a za oko 0,5-1%. Ne dovode do hipoglikemije, a kako smanjuju i postprandijalne skokove inzulina, predmnijeva se da popravljaju osjetljivost na inulin. Uzimaju se neposredno prije obroka ili se sažvaču s prvim zalogajem (58, 59).

#### **4.4.2.3. Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori)**

Inkretini su hormoni koji se izlučuju u crijevima kao odgovor na unos hrane tj. glukoze. Glavni inkretini su peptid sličan glukagonu GLP-1 i želučani inhibicijski peptid ili GIP. „Inkretinski učinak“ pokazuje da unosom glukoze per os dolazi do većeg lučenja inzulina nego kada bi glukozu unosili intravenski (slika 3). To se događa zbog funkcije inkretina da inhibiraju glukagon te potaknu lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače (60). U pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 primijećeno je kako su inzulintropni učinci GIP-a praktično odsutni, čak i u većim, farmakološkim dozama, dok je funkcija GLP-1 djelomično očuvana, no slabija nego inače. Ovakva opažanja objašnjavaju se smanjenom sekrecijom inzulina i smanjenjem osjetljivosti staničnih receptora koji se javljaju pri intoleranciji glukoze (61).

## Uloga inkretina u normalnom inzulinskom odgovoru



### Slika3. Inkretinski učinak na razinu glukoze i inzulina u krvi.

Preuzeto iz: Nauck M I sur. Diabetologia 1986;29:46–52; 2. Wick A & Newlin K. J Am Acad Nurse Pract 2009;21(suppl 1):623–360

Dipeptidil-peptidaza je enzim koji razgrađuje endogene inkretinske hormone GLP-1 i GIP. Lijekovi koji inhibiraju DPP-4 visoko su selektivni te mogu povisiti koncentraciju aktivnog GLP-1 otprilike dvostruko, no ovisi o endogenoj produkciji tog hormona (62). DPP-4 inhibitori prema rezultatima metaanaliza kliničkih studija postižu prosječno sniženje HbA1c oko 0.8%. Dobro se podnose, uzimaju se per os te ne dovode do značajnih nuspojava, naprotiv, budući da ovisi o glukozi, hipoglikemije se javljaju jako rijetko ili u iznimnim situacijama zbog kombinirane upotrebe s drugim lijekovima. Za razliku od derivata sulfonilureje i meglitinida, DPP-4 inhibitori ne dovode do porasta tjelesne težine pacijenta (63, 64).

#### 4.4.3. Inzulinsko liječenje

Šećerna bolest tipa 2 je nazvana još i „neovisna o inzulinu“ i ta izjava je djelomično točna (65). Pacijenti koji uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih hipoglikemika i primjenu konzervativnih metoda liječenja i dalje ne postižu zadovoljavajuće razine glukoze i HbA1c u krvi (HbA1c >10%), moraju prijeći na inzulinsku terapiju (66). Inzulinski pripravci daju se uglavnom subkutano, osim u iznimnim situacijama kada se mogu primjenjivati i intravenski. Ta skupina lijekova dijeli se prema brzini nastupa djelovanja te prema trajanju njihova učinka pa ih tako dijelimo na: prandijalne ili brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće i bazalne ili dugodjelujuće te inzuline s bifazičnim

djelovanjem (67, 68). Pristup liječenju inzulinskom terapijom ovisi o razini endogene sekrecije inzulina, perifernoj inzulinskoj rezistenciji i glukoneogenezi u jetri te nije toliko složen i zahtjevan kao u liječenju šećerne bolesti tipa 1. Najčešće pacijenti kreću s uvođenjem bazalnog inzulina u malim dozama jedan put na tjedan uz klasičnu primjenu oralnih lijekova tzv. „bazal-oral shema“. Intenziviranje terapije uglavnom se provodi dodavanjem brzodjelujućeg inzulina na prethodno postojeću shemu ili uvođenje samo prandijalnih inzulina nekoliko puta na dan prije velikih obroka (56, 69).

#### **4.4.3.1. Prandijalni ili brzodjelujući inzulini**

Predstavnici ove skupine inzulina su: lispro, aspart i glulizin kao inzulinski analozi te humani kratkodjelujući inzulin. Primjena inzulinskih analoga indicirana je isključivo prije obroka kao brzi regulatori postprandijalne hiperglikemije. Ovi lijekovi uvijek se koriste u kombinacijama s oralnim antihiperglikemijskim lijekovima ili sa srednje i dugodjelujućim inzulinima. Ovi se pripravci mogu koristiti subkutanom primjenom ili pomoću pumpi koje automatski otpuštaju određenu količinu jedinica inzulina u subkutani prostor (70). Za razliku od humanog inzulina, sintetski inzulinski analozi imaju brži i kraći nastup zbog promjene određenih aminokiselina u njihovom sastavu (71).

#### **4.4.3.2. Srednjedugodjelujući inzulini**

U Republici Hrvatskoj odobren je NPH inzulin ili neutralni protaminski Hagedornov inzulin. On počinje djelovati otprilike 90 minuta nakon primjene, a najveću učinkovitost postiže u roku od 4 do 12 sati. Preporučeno ga je uzimati dva puta dnevno, a koristi se u obliku suspenzije koja se nakon supkutane aplikacije razgrađuje tkivnim enzimima. Njegova koncentracija u krvi je najveća oko 5 do 9 sati nakon primjene, a zbog takve farmakokinetike moguća su povremena upadanja stanje hipoglikemije, češće noću (72). NPH inzulin može uzrokovati porast tjelesne težine, pojavu perifernih edema, hipokalemiju i lipodistrofiju. Reakcija preosjetljivosti na injekciju prezentira se lokalno crvenilom i otokom dok je anafilaktički šok iznimno rijedak (73).

#### **4.4.3.3. Dugodjelujući ili bazalni inzulini**

Dugodjelujući inzulini su bistri, bezbojni inzulinski analozi. Dugodjelujući analozi prove generacije su detemir i glargin U 100, a druge generacije glargin U 300, te degludec.

Svi su predviđeni isključivo za subkutanu primjenu. Djeluju dugo i ujednačeno, a svrha im je regulacija glikemije natašte i interprandijalno. Njihovo djelovanje je dugotrajno jer se nakon aplikacije u potkožno tkivo stvaraju mikroprecipitati iz kojih se neprestano otpuštaju male količine inzulina i tako se osigurava ravnomjerna koncentracija u krvi (74). Glargin je praktičan za primjenu jer se koristi jedanput na dan u odnosu na druge inzuline, također nudi veću učinkovitost i manji rizik od noćnih hipoglikemija. Glargin postoji u dva oblika, U100 jedinica po ml te U300 jedinica po ml. Glargin U300 je inzulin kojemu je potvrđen stabilniji farmakokinetički i farmakodinamički profil te duži period trajanja od glargina U100 (75, 76).

Inzulin detemir djeluje oko 24 sata jer se veže za albumine u plazmi od kojih se postepeno otpušta. Klinička ispitivanja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 pokazala su manje odstupanje glukoze od zadovoljavajućeg prosjeka u osoba koje su uzimale detemir nego uz primjenu NPH inzulina (77). Regulacija GUK-a i HbA1c prema raznim kliničkim studijama pokazala su se gotovo jednakima kod glargina i detemira te je kod oba lijeka zamijećeno manji porast tjelesne težine nego kod drugih inzulina. (76, 78).

Degludek je predstavnik nove, druge generacije dugodjelujućih inzulina. On se također primjenjuje subkutano te se zadržava u tkivu jako dugo, a trajanje djelovanja mu je oko 42 sata (79). Primjenjuje se jedanput na dan, njegovo je otpuštanje ujednačeno i ne dovodi do nakupljanja u krvnoj plazmi. Istraživanja su pokazala da posjeduje 4 puta veću stabilnost u krvnoj plazmi od glargina (80). Dokazano je da pacijenti s nedovoljno reguliranom kontrolom glikemije na primjenu bazalnog inzulina nakon prelaska na degludek pokazuju bolje koncentracije GUK-a te dodatno smanjenje HbA1c (81). Osim toga, degludek se koristi u nižim dnevnim dozama te je u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 pokazao 17% manje hipoglikemijskih epizoda u usporedbi s glarginom (82).

## **5. INFARKT MIOKARDA**

### **5.1 Epidemiologija infarkta miokarda**

Od akutnog infarkta miokarda u 2021. godini u Republici Hrvatskoj umrlo je 7589 osoba od kojih 3944 žena i 3645 muškaraca. Ukupan broj pobola od bolesti cirkulacijskog sustava u RH u 2020. godini bilo je 22.817 pacijenata. Akutni infarkt

miokarda uz cerebrovaskularni inzult nalazi se na prvom mjestu smrtnosti u Hrvatskoj (83).

Čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti pa tako i za infarkt miokarda mogu se podijeliti u skupinu rizika koje možemo promijeniti, te na rizične čimbenika na koje se ne može utjecati. Visoka dob i muški spol nepromijenjivi su faktori rizika za nastanak svih kardiovaskularnih bolesti i na njih moramo računati kao objektivne činjenice koje ne možemo promijeniti. Pacijenti koji u obiteljskoj anamnezi imaju češće kardiovaskularne dijagnoze su genetski podložniji ranijem nastanku bolesti. Pušenje, dislipidemija, šećerna bolest tipa 2, abdominalna debljina, psihosocijalni čimbenici, loše regulirana prehrana i nedovoljna tjelesna aktivnost su reverzibilni čimbenici za nastanak infarkta miokarda te su to primarni faktori na koje moramo utjecati kako bi smanjili šansu za pojavu kardiovaskularnog incidenta. Općenito, čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (socioekonomski, prehrambeni, genetski i okolišni) značajno se razlikuju od države do države, kao i među regijama unutar pojedinih država (84). Muškarci imaju veći rizik za nastanak infarkta miokarda i drugih kardiovaskularnih događaja zbog protektivne uloge estrogena u premenopauzalnih žena. Kod žena u menopauzi taj se rizik može gotovo izjednačiti s onim u muškaraca (85).

Iako je broj oboljelih od kardiovaskularnih incidenata viši, u zadnjih nekoliko godina zamijećen je pad smrtnosti zbog pridržavanja novih smjernica za liječenje AIM koje se temelje na pravovremenoj reperfuziji tzv. perkutanoj koronarnoj intervenciji ili PCI. Prema tom protokolu pacijenta se teži dovesti na PCI unutar 2 sata od početka simptoma ili ako je terciarni centar predaleko, što prije primjeniti fibrinolitičke lijekove (86). Iako se u zadnjih nekoliko godina smanjila smrtnost, kardiovaskularni incidenti su još uvijek najveći i najbitniji javnozdravstveni problem (87).

## **5.2. Etiologija infarkta miokarda**

Najčešći uzrok akutnog infarkta miokarda je okluzija koronarne krvne žile rupturiranim ili erodiranim aterosklerotskim plakom. Ateroskleroza je upalna bolest koja zahvaća endotel krvnih žila, dolazi do upale, nakupljanja monocita, povećane propusnosti za LDL koji se nakuplja te vezanja kalcijevih iona iz plazme koji se onda odlažu u intimu krvne žile (88). Kako je tada endotel oštećen, dolazi do lučenja citokina i tkivnih faktora

rasta koji premošćuju glatke mišićne stanice i fibrinske niti preko nakupljenog lipidnog sloja te tvore stabilan plak. Taj plak raste i okludira krvnu žilu te može stvarati anginozne probleme. Njegovom rupturom on postaje nestabilan te postoji mogućnost od distalnog začepljenja krvne žile i posljedično infarkta miokarda, CVI-ja ili bilo kojeg drugog organa (89).

Akutni infarkt miokarda ili AIM pripada skupini stanja koja nazivamo akutni koronarni sindrom. Ishemija miokarda nastaje zbog nesrazmjera u opskrbi kisikom i metaboličkih zahtjeva miokarda. Osim STEMI i NSTEMI u akutni koronarni sindrom spada i nestabilna angina pectoris, koja je novonastalo stanje ili pogoršanje prije dijagnosticirane koronarne bolesti. Potpuna okluzija jedne od koronarnih krvnih žila uzrokovat će elevaciju ST-segmenta na EKG prikazu (STEMI) dok će nepotpuna okluzija ili postojanje kolateralne cirkulacije koja djelomično opskrbljuje ishemijski dio uzrokovati non-STEMI (NSTEMI) (90). Ovisno o mjestu nastanka ishemijske razlikujemo infarkt anteriorne, inferiorne ili posteriorne stijenke miokarda dok prema zahvaćanju debljine stijenke razlikujemo transmuralni infarkt koji zahvaća cijelu stijenku, od endokarda do epikarda te subendokardni infarkt koji zahvaća samo unutarnju trećinu stijenke (91). Nakon 6 sati neprestane okluzije arterije zona nekroze je definitivna. Na brzinu širenja nekroze utječu: postojanje kolateralnog krvotoka, potrošnja kisika u miokardu i sposobnost miokarda na anaerobnu glikolizu (92).

Simptomi koji upućuju na akutni infarkt miokarda su bol u substernalnom području, najčešće karaktera pritiska ili stezanja, bol sa širenjem u rame, vrat, čeljust ili lijevu ruku te takvo stanje traje barem 20 minuta. Često se uz bolove javljaju opći simptomi nemira, obloženost hladnim znojem, mučninom i povraćanjem te osjećajem straha. Ako je zahvaćeno više od 25% srčanog mišića, pacijenti se mogu prezentirati i simptomima akutnog srčanog zatajenja ili ako je više od 40% miokarda zahvaćeno, kardijalnim arestom (91). Oko 20% pacijenata se ne javlja s klasičnom kliničkom slikom već imaju atipične simptome u vidu netipičnog AKS-a. Takve prezentacije češće su kod dijabetičara, žena i pacijenata starije dobi (93).

Kako bi se postavila dijagnoza infarkta miokarda, potrebno je napraviti 12-kanalni EKG u roku od 10 minuta od dolaska u hitnu službu i izvaditi srčane makere (troponin, CK-MB). EKG-om se razlikuje STEMI od NSTEMI-ja te se na temelju toga razlikuje pristup i terapija bolesnika. Prema smjernicama Europskog i Američkog društva kardiologa,

za konačnu dijagnozu infarkta potrebno je povišenje srčanih markera barem s jednom izmjerenom vrijednošću iznad 99-te percentile gornjih referentnih vrijednosti te barem jedan od sljedećih karakteristika: klinički simptomi AIM-a, EKG promjene novonastale ishemije, nalaz patoloških Q zubaca, dokazan novonastali poremećaj u kontraktilitetu miokarda ili pronalazak intraluminalnog tromba za vrijeme angiografije ili obdukcije (87).

### **5.3. Liječenje AIM-a**

Svakom pacijentu sa sumnjom na AIM, osim hitnog EKG-a treba se ordinirati 300mg acetilsalicilne kiseline, nitroglicerina sublingvalno, kisik na masku po potrebi ako je saturacija  $SpO_2 < 92\%$  te morfij ako je pacijent u velikim bolovima i nema kontraindikacije za primjenu lijeka. Pacijenta je potrebno monitorirati kako bi se pravovremeno uočio nastanak mogućih aritmija ili ishemijskih promjena (86, 87).

#### **5.3.1. Reperfuzijska terapija**

Potpuna okluzija koronarnih žila prezentira se ST elevacijom te zahtijeva hitnu reperfuzijsku terapiju. PCI je optimalno napraviti unutar 120 minuta od početka simptoma jer je tada najveća šansa da neće doći do potpune ishemije i nekroze tog dijela miokarda. Kroz radijalnu ili femoralnu arteriju se ulazi s kateterom vodičem do mjesta okluzije te se odstranjuje koagulum i postavlja endovaskularni stent koji konačno drži žilu otvorenu (94). Uklanjanje okluzije dovodi do reperfuzije tkiva koje još nije nekrotično tzv. „prijelazna zona“ koja se nalazi između zone nekroze i zone ishemije gdje su mišićne stanice samo djelomično oštećene, a krvne žile još očuvane.

Osim PCI-ja, reperfuzija se može postići i fibrinolitičkim lijekovima kao što su alteplaza ili reteplaza (ako se pacijenta nije u mogućnosti dovesti do reperfuzijskog centra unutar 2 sata ili je prošao duži period od nastupa simptoma). Alteplaza i reteplaza su rekombinantni lijekovi koji su jako slični tkivnom aktivatoru plazminogena (tPA) kojeg produciraju endotelne stanice krvnih žila. Tkivni aktivator plazminogena je enzim koji katalizira konverziju iz plazminogena u plazmin koji je glavni enzim za razgradnju koaguluma u krvi. Učinak je najveći ako se terapija primjenu unutar 1-2 sata od početka simptoma. Koriste se intravenski za liječenje plućne embolije, CVI-ja ili AIM-a. Ako se fibrinoliza uspješno napravi, unutar 24 h se mora napraviti kontrolna

koronarografija kako bi se vidjelo je li okludirana žila sada potpuno prohodna (95). Kontraindikacije fibrinolize navedene su u tablici br.2. Od komplikacija liječenja najozbiljnija je intrakranijalno krvarenje.

**Tablica br.2. Kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju.** Preuzeto sa: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (96).

Apsolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
Hemoragijski CVI ili CVI nepoznate etiologije u anamnezi	TIA u zadnjih 6 mjeseci
Ishemijski CVI unutar 6 mjeseci	Peroralna antikoagulantna terapija
Ozljeda ili neoplazma CNS-a ili arteriovenska malformacija	Trudnoća ili period od 7 dana nakon poroda
Velika trauma, operacija ili ozljeda glave unatrag 3 tjedna	Refraktorna hipertenzija (sistolički tlak > 180 mmHg, dijastolički > 110 mmHg)
Gastrointestinalno krvarenje unatrag mjesec dana	Uznapredovala bolest jetre
Poznata hemoragijska dijateza	Infektivni endokarditis
Disekcija aorte	Aktivni peptički ulkus
Nekompresibilna punkcija unutar 24 sata	
CVI – cerebrovaskularni inzult; TIA – tranzitorna ishemijska ataka	

### 5.3.2. Farmakoterapija akutnog infarkta miokarda

Ciljevi farmakoterapije su smanjenje morbiditeta i mortaliteta, poboljšanje kvalitete života i prevencija komplikacija nakon kardiovaskularnog incidenta. Glavne skupine lijekova koje se koriste su ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora (ARB), antiagregacijski lijekovi, statini i  $\beta$ -blokatori (86).

Svi pacijenti već u bolnici moraju dobiti antikoagulantnu terapiju (nefrakcionirani heparin ili enoksaparin) te dvojni antiagregacijsku terapiju (aspirin te tikagrelor ili klopidoarel). Aspirin 75mg-100mg kao doza održavanja se uzima doživotno, dok inhibitore P2Y<sub>12</sub> receptora (tikagrelor ili klopidoarel) prvih 12 mjeseci od AIM-a (97).

$\beta$ -blokatori imaju široku primjenu u spektru kardiovaskularnih bolesti jer djeluju inhibitorски na brzinu provođenja impulsa kroz srce, smanjuju automatizam SA i AV



čvora, smanjuju rizik od VF-a, a time i rizik od iznenadne srčane smrti. Dokazano je da se njihovom primjenom smanjuje remodeliranje srca te se poboljšava funkcija lijeve klijetke nakon infarkta miokarda (98). Preporučuje se upotreba kardioselektivnih  $\beta$ -blokatora kao što su bisoprolol, esmolol, karvedilol ili metoprolol (99).

ACE inhibitori imaju široku primjenu u liječenju hipertenzije, AIM, dijabetičke i nedijabetičke nefropatije te kod pacijenata sa zatajivanjem srca. Ova skupina lijekova inhibira djelotvornost angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) koji nastaje uglavnom u kapilarama pluća te je nužan za nastanak angiotenzina II, oligopeptida koji uzrokuje vazokonstrukciju krvnih žila i hipertrofiju miokarda (100). Konačni učinak je smanjivanje cirkulirajućeg volumena, smanjenje volumnog opterećenja srca i vazodilatacija. Nakon AIM-a pomažu u smanjivanju remodeliranja miokarda, pospješuju hemodinamiku u ishemijskim područjima miokarda i smanjuju rizik od nagle srčane smrti. Najčešće se koriste lizinopril, kaptopril, ramipril i trandolapril, a najčešća nuspojava im je kašalj zbog nakupljanja bradikinina (101).

Blokatori angiotenzinskih receptora ili ARB-ovi (engl. *angiotensin receptor blockers*) za razliku od ACE-i vežu se samo na AT1 receptore koji ne dovode do nakupljanja kinina i zato se koriste kao alternativa ACE-i kod osoba koje razviju kašalj ili angioedem. Njihova primjena je najčešće u pacijenata sa zatajivanjem srca ili disfunkcijom LV koji na primjenu ACE-i imaju nuspojave. Najčešće upotrebljavan lijek iz ove skupine je valsartan (93).

Statini su lijekovi iz skupine hipolipemika koji se koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji neželjenih kardiovaskularnih incidenata. Djeluju tako da inhibiraju 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktazu (HMG-CoA) koja je ključan enzim za sintezu kolesterola u jetri. Osim toga, dokazano je da preko PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$  receptora koji se nalaze na endotelnim stanicama, statini djeluju protuupalno, a time smanjuju rizik od nastanka ateroskleroze i pojave pjenušavih makrofaga (102, 103). Najčešće korišteni statini u atorvastatin, rosuvastatin i pravastatin te se propisuju pacijentima nakon kardiovaskularnih događaja kao prevenciju i smanjenje rizika od recidiva jer smanjuju endogenu produkciju LDL-a (104).

## 6. KARDIOVASKULARNI RIZICI I KARDIOPROTEKTIVNI ANTIDIJABETSKI LIJEKOVI

### 6.1 Kardiovaskularni rizici i šećerna bolest tipa 2

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest ili ASCVD (engl. atherosclerotic cardiovascular disease) širi je pojam koji opisuje koronarne bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti te periferne arterijske incidente za koje se smatra da su uzrokovani aterosklerozom. ASCVD te preciznije infarkt miokarda najčešći je uzrok smrti u pacijenata s dijabetesom te se procjenjuje da se oko 37.3 milijardi dolara godišnje potroši na zbrinjavanje kardiovaskularnih bolesti u dijabetičara (105). Dva najčešća komorbiditeta u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 su hipertenzija i dislipidemija što su i najveći čimbenici rizika za nastanak ASCVD. Za prevenciju i liječenje ASCVD-a novije studije predlažu procjenu rizičnih čimbenika u svih pacijenata s dijabetesom barem jedanput godišnje. U rizične čimbenike spadaju debljina, hipertenzija, dislipidemija, pušenje duhanskih proizvoda, obiteljska anamneza rane koronarne bolesti, kronična bubrežna bolest te postojanje albuminurije.

Prema uputama Američkog kardiološkog fakulteta i Američkog srčanog društva (engl. American College of Cardiology i American Heart Association) napravljen je online kalkulator rizika za nastanak kardiovaskularnog incidenta. Među ostalima, navedena je i šećerna bolest tipa 2 kao jedan od značajnih rizičnih čimbenika, no mora se naglasiti kako nije uvršteno trajanje bolesti. Kalkulator je dostupan na: [https://tools.acc.org/ldl/ascvd\\_risk\\_estimator/index.html#!/calculate/estimator/](https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calculate/estimator/)(106).

#### 6.1.1. Hipertenzija

Procjenjuje se da oko 68% uzroka smrti u dijabetičara uzrokuju bolesti koronarnih arterija dok je za 16% smrti zaslužan cerebrovaskularni inzult. Više je poznatih mehanizama kojima dijabetes povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih incidenata, neke od njih su povećana tendencija stvaranja tromba unutar koronarnih

arterija, povećana aktivnost trombocita te pogoršanje endotelne disfunkcije koronarnih žila što dovodi do agregacije trombocita i aktivacije kaskadnog puta zgrušavanja (107).

Prema kalkulatoru rizika od kardiovaskularnog događaja, pacijente sa šećernom bolesti tipa 2 možemo podijeliti u one s višim i nižim rizikom od nastanka ASCVD-a u sljedećih 10 godina. U skupinu visokog rizika spadaju pacijenti s >15% šansi za nastanak infarkta miokarda ili CVI-ja. Kod takvih bolesnika ciljana prosječna razina krvnoga tlaka trebala bi se održavati na 130/80 mmHg u idealnim vrijednostima. Kod pacijenata s nižim rizikom (<15% za nastanak ASCVD-a u sljedećih 10 godina) preporučuje se održavati krvni tlak ispod 140/80 mmHg (108).

Randomizirane kliničke studije kao što su SPRINT, ACCORD BP, ADVANCE BP, HOT indiciraju da mikro- i makrovaskularne komplikacije dijabetesa linearno padaju sa smanjenjem krvnoga tlaka. Metaanalizom tih studija zaključeno je da su najbolji rezultati u smanjenu kardiovaskularnog rizika postignuti kada se pacijentu s dijabetesom održavao tlak <140/80 mmHg (106). Dakako, nuspojave stroge regulacije tlaka i nuspojave određenih skupina antihipertenziva kao što su hipotenzija, sinkope, padovi, akutno oštećenje bubrega te opća slabost, moraju se uzeti u obzir pogotovo kod starijih bolesnika (109, 110). Uz to, pacijenti s ortostatskom hipotenzijom, značajnim komorbiditetima, funkcionalnim ograničenjima mogu biti pri povećanom riziku od nuspojava lijekova. Kod takvih pacijenata je sigurnije održavati tlak na malo višoj razini kako bi im poboljšali kvalitetu života (111).

Prva linija liječenja hipertenzije u dijabetičara je prvo promjena životnih navika, povećana fizička aktivnost, smanjenje unosa soli putem hrane, prestanak konzumacije alkohola itd. Osim što te mjere pomažu u snižavanju krvnoga tlaka, dokazano je da će djelovanje antihipertenziva biti uspješnije i s manje nuspojava.

ACE inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora prva su linija u liječenju hipertenzije kod dijabetičara nakon preboljelog infarkta miokarda. Pacijenti koji koriste jedan od ACE-inhibitora, ARB-a ili diuretika trebali bi kontrolirati serumski kreatinin, eGFR i serumske koncentracije kalija barem jednom godišnje. Kombinacije ACE-inhibitora i ARB-ova s direktnim inhibitorom renina (kao što je aliskiren su kontraindicirane. Takve bi kombinacije mogle dovesti do hiperkalemije, sinkopa i akutnog bubrežnog zatajenja što bi povećalo rizik od nastanka dodatnih kardiovaskularnih komplikacija (112, 113).

Terapija kod pacijenata s prosječnim tlakom od 140/ 90mmHg do 159/99 mmHg preporučeno je započeti terapiju s jednim antihipertenzivnim lijekom dok se kod onih s tlakom višim od 160/100 mmHg inicijalna farmakološka terapija s kombinacijom dva lijeka (114).

### **6.1.2. Dislipidemija**

Pacijenti s dijabetesom tipa 2 imaju povećanu prevalenciju lipidnih abnormalnosti što pridonosi njihovom povećanom riziku od nastanka ASCVD-a. Prvi korak ka smanjenju lipida u krvi je uvijek ishrana i popratna tjelesna aktivnost. Savjetuje se smanjeni unos zasićenih masnih kiselina, veća konzumacija omega 3-6-9 masnih kiselina, što više namirnica koje sadržavaju vlakna i biljne sterole.

Metaanalizom 14 kliničkih studija koje obuhvaćaju preko 18,000 pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji su uzimali terapiju statinima dokazano je ukupno smanjenje rizika od 9% za opću smrtnost te čak 13% manju smrtnost za svaki sniženi mmol/L (39 mg/dL) LDL kolesterola (115). Niske razine HDL kolesterola, visoke razine LDL-a te povišeni trigliceridi su najčešća kombinacija dislipidemija u dijabetičara. Terapija se uglavnom usmjeruje ka smanjenju LDL kolesterola jer se pokazalo da njegova koncentracija ima najveći učinak na kardiovaskularni sustav (116).

Primarna prevencija kardiovaskularnih događaja u pacijenata s dijabetesom tipa 2 odobrena je samo u pacijenata između 50.-75. godine koji prema smjernicama spadaju u skupinu visokog rizika od ASCVD-a. Takvim pacijentima je racionalno propisati visoko intenzivnu terapiju statinima. Najčešće primjenjivani lijekovi su atorvastatin 40-80mg te rosuvastatin u dozi od 20-40mg. Ova dva lijeka su vrlo učinkovita na sniženje LDL kolesterola u krvi, u nekim slučajevima čak i za 50% (117). Terapija statinima je kontraindicirana za vrijeme trudnoće. U nekih pacijenata, koji su pod izrazito visokim rizikom od nastanka IM-a, prema novim smjernicama, uz maksimalnu terapiju statinima dodaje se i ezetimib (dodatno smanjuje apsorpciju kolesterola iz probavnog trakta).

Sekundarna prevencija pacijenata s dijabetesom i preboljelim ASCVD-om je intenzivna terapija statinima kao prva opcija. Zadnjih nekoliko godina provelo se nekoliko istraživanja na temu dodavanja nestatinskih lijekova za snižavanje lipida. Neki od tih je već spomenuti ezetimib te skupina lijekova inhibitora proproteinskih

konvertaza subtilizin keksin tipa 9 ili PCSK9. PCSK9 gen kodira protein koji regulira ekspresiju LDL-R receptora, a njegovi inhibitori smanjuju koncentraciju LDL kolesterola za čak 60% te se zato smatraju povoljnim lijekovima za upotrebu kod šećerne bolesti tipa 2 nakon nekog od kardiovaskularnih incidenata. 27% pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji su uzimali 40 mg simvastatina i 10 mg ezetimiba, pokazali su značajnu redukciju u nastanku kardiovaskularnih posljedica u periodu od 7 godina (118).

Inklisiran je modificirana siRNK koja ograničava stvaranje PCSK9 bjelančevine te spada u skupinu modifikatora lipida. Koristi se u odraslih osoba koje boluju od primarne ili familijarne hiperkolesterolemije. Primjenjuje se u kombinaciji sa statinima te drugim nestatinskim antilipidnim lijekovima. Primjenjuje se subkutano, druga doza 3 mjeseca nakon prve primjene te svaka sljedeća doza nakon 6 mjeseci. U kliničkom ispitivanju na pacijentima s povišenim LDL-kolesterolom koji su imali aterosklerotsku bolest ili su njoj bili skloni, nakon 15 mjeseci razina LDL-kolesterola pala je za više od 50% u odnosu na one koji su primali placebo (119).

Pacijenti sa šećernom bolesti bi trebali napraviti lipidni profil barem jedanput godišnje te 4-12 tjedana nakon započinjanja ili mijenjanja terapije kako bi se pratio učinak lijeka te se titrirala doza po potrebi.

## **6.2. Antidijabetici s kardioprotektivnim djelovanjem**

### **6.2.1. Metformin**

Metformin je glavni predstavnik skupine bigvanida i uz redukciju tjelesne mase, dijabetičku dijetu i redovitu tjelovježbu prva je linija liječenja šećerne bolesti tipa 2. Njegov glavni mehanizam djelovanja je inhibicija glukoneogeneze u jetri. Osim toga, povećava osjetljivost na inzulin, poboljšava iskorištavanje glukoze u tkivima te odgađa apsorpciju glukoze u crijevima (120). Povećavajući osjetljivost na inzulin time se poboljšava i funkcionalnost  $\beta$  stanica gušterače što je jako bitno u patogenezi DM tipa 2. Metformin se ne metabolizira te se izlučuje praktički u nepromijenjenom obliku putem bubrega. On je prvi lijek koji se propisuje kod dijagnoze šećerne bolesti ako za njega nema kontraindikacija. Prva doza koja ima statistički značajan učinak smanjenja glukoze i HbA1c-a je 500 mg/dan, iako je doza od 2000 mg/dan najučinkovitija.

Uobičajena početna doza je 500 mg ili 850 mg metformin hidroklorida 2-3 puta dnevno za vrijeme ili nakon jela u odraslih osoba s očuvanom bubrežnom funkcijom (121). Metformin je izrazito učinkovit i može se upotrebljavati kao monoterapija te je dokazano da je bolje ili jednako učinkovit u regulaciji hiperglikemije kao i neke druge skupine oralnih antihiperglikemika. Često se kombinira i s drugim lijekovima za snižavanje glukoze ako se monoterapijom ne postižu zadovoljavajući rezultati. Za razliku od derivata sulfonilureje, metformin ne uzrokuje porast tjelesne težine već ju održava stabilnom ili pomaže u mršavljenju (122). Još jedna njegova prednost je ta što su epizode hipoglikemije kod njega rijetke. Većina njegovih nuspojava su gastrointestinalni problemi koji su uglavnom kratkotrajni i prolaze na prekid terapije (123).

Metformin se dugo godina smatrao kontraindiciranim za primjenu kod pacijenata s bubrežnim oštećenjem čiji je klirens kreatinina  $< 60$  ml/min. Ovakvo mišljenje je danas napušteno te se smatra da u dijabetičara ima više pozitivnih učinaka metformina (124). Danas se preporučuje primjena metformina u pacijenata čiji je klirens kreatinina između 30-60 ml/min uz smanjenje doze. Apsolutna kontraindikacija je primjena metformina ako je pacijentov eGFR  $< 30$  ml/min (125). Osim oštećene bubrežne funkcije, primjena metformina kontraindicirana je i u stanjima šoka, ozbiljne dehidracije, dekompenziranog srčanog zatajenja, insuficijencije jetre ili akutnog otrovanja alkoholom. 48 sati prije zahvata koji uključuje primjenu jodnog kontrasta također se preporučuje obustava uzimanja metformina. Ako je pacijentica trudna ili doji, savjetuje se obustava uzimanja metformina te regulacija glikemije putem inzulina, iako nisu dokazani nikakvi teratogeni učinci ovoga lijeka.

Osim svog hipoglikemijskog učinka, metformin dokazano utječe povoljno na kardiovaskularni sustav, smanjuje rizik od ponovnog infarkta miokarda te pomaže u smanjenju zone ishemije i ukupne smrtnosti od AIM-a. U UKPDS istraživanju je pokazana redukcija mortaliteta i broja infarkta miokarda kod bolesnika koji su uzimali metformin, što je bio jedan od razloga zbog čega je metformin postao prva linija liječenja bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.

Na staničnoj razini, nakon infarkta miokarda, metformin potiče AMP-om aktivirane protein kinaze signalnih puteva koji stabiliziraju membranu stanica i sprječavaju ulazak miocita u apoptozu. Potiče mitohondrijsku biogenezu i dovodi do povećanog

oslobađanja NO što smanjuje vaskularnu upalu i ukupno oštećenje miocita nakon ishemije. To su njegovi učinci na transdukciju metaboličkih signalnih puteva i zato je siguran u primjeni nakon stabilizacije kardiovaskularne ishemijske epizode (127).

### **6.2.2. Tiazolidindioni**

Tiazolidindioni ili još zvani glitazoni su skupina lijekova s višestrukim djelovanjem na smanjenje razine glukoze u krvi. Djeluju preko staničnih PPAR  $\gamma$  nuklearnih transkripcijskih čimbenika koji reguliraju inzulin-odgovarajućih gena. Glavni predstavnici su pioglitazon i rosiglitazon koji se danas rijetko koristi zbog brojnih nuspojava. Oni imaju snažan hipoglikemijski učinak tako da povećavaju osjetljivost na inzulin u masnome tkivu, a u poprečnoprugastom mišićju i jetri smanjuju glukoneogenezu (128). Pioglitazon neće dovesti do povećanja rizika od hipoglikemijskih epizoda, ali može dovesti do pojave edema, povećanje ekstraabdominalnog masnog tkiva, anemije, kongestivnog zatajenja srca te osteoporotičnih prijeloma kostiju u postmenopauzalnih žena. Prema odobrenim preporukama, zbog navedene nuspojave oštećenja jetre, svi pacijenti prije početka terapije pioglitazonom moraju provjeriti jetrene enzime. Ako su jetreni enzimi povišeni, propisuju se neki drugi oralni antihyperglikemici (129).

Terapija se započinje sa 15 mg ili 30 mg jednom dnevno, kao monoterapija ili u kombinaciji s metforminom, derivatom sulfonilureje ili inzulinom. 3-6 mjeseci nakon početka terapije, pad u HbA1c-u za 1-1.4% bi trebao biti vidljiv. Tiazolidindioni ako se koriste kao monoterapija, u usporedbi s metforminom i sulfonilurejom najdulje postižu zadovoljavajuću razinu šećera u krvi. U kliničkim studijama je otkriveno kako pioglitazon dovodi do blagog porasta tjelesne težine zbog nakupljanja masnih stanica i retencije tekućine. Metabolizira se u jetri, a glavni način eliminacije je fecesom (55%) te urinom (45%).

Istraživanja su pokazala snažnu vezu između uporabe tiazolidindiona i pogoršanja zatajivanja srca, zato se kod takvih bolesnika preporučuje uzimanje nekog drugog antidijabetika npr. metformina (130).

Prema metaanalizi 8 kliničkih studija koje su uključivale 10,120 pacijenata na terapiji pioglitazonom, potvrđene su sekundarne kardioprotektivne uloge ovog tiazolidindiona. Pioglitazon je u 19% pacijenata smanjio rizik od rekurentnog CVI-ja, dok je u

pacijenata s preboljelim infarktom miokarda njih 23% manje je imalo rekurentne epizode ishemije (131). Točni mehanizmi kojima pioglitazon djeluje na kardiovaskularne ishode nisu u potpunosti razjašnjeni no neke studije nalažu kako ima antiaterosklerotski učinak (132). Vidljivo je smanjenje upale u koronarnim krvnim žilama, promjene u strukturi aterosklerotskih plakova, redukcija stvaranja neointime u stentiranim krvnim žilama te inhibicija proliferacije slojeva intime i medije u karotidama. Nije imao učinka na ukupan mortalitet, ali je zato u 33% pacijenata s klinički manifestnim srčanim zatajenjem se povećao rizik od progresije bolesti (133).

### **6.2.3. Agonisti GLP-1 receptora**

Analozi GLP-1 inkretinskih receptora za subkutanu primjenu su liraglutid, semaglutid, albiglutid, liksisenatid i eksenatid. Poznato je da se GLP-1 ili „glucagon-like peptide 1,“ luči iz L-stanica ileuma i kolona te zatim potiču ekskreciju inzulina i sudjeluju u očuvanju funkcionalnosti  $\beta$  stanica gušterače. DPP-4 enzim unutar 5 minuta razgrađuje endogene inkretine, dok su ovi lijekovi promijenjeni na molekularnoj strukturi te su stoga otporni na razgradnju DPP-4 enzimom (134). Osim što poboljšavaju prvu i drugu fazu lučenja inzulina iz gušterače, dodatnim mehanizmom odgođenog pražnjenja želuca onemogućuju brzi porast glukoze u krvi (135). Klinička djelotvornost GLP-1 analoga procjenjuje se da je prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0.75-1.5% te da je rizik od nastanka hipoglikemijskih epizoda vrlo nizak.

Eksenatid je GLP-1 agonist kraćeg djelovanja koji se uzima prije obroka 2-3 puta na dan u dozama od 5 mcg ili 10 mcg. Liraglutid je dugodjelujući GLP-1 agonist, njegov poluvijek eliminacije je oko 12 sati te se primjenjuje u dozi od 0.6-1.8 mg jedanput dnevno, neovisno o obrocima. Dugodjelujući pripravci su uspješniji u snižavanju HbA1c-a u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 te se njegove vrijednosti kreću oko 7% nakon efektivnog liječenja ovom skupinom antidijabetika. Pozitivna korist ove skupine lijekova je i što smanjuju tjelesnu težinu. Gubitak na masi je toliko veći što je indeks tjelesne mase (ITM) prije početka uzimanja lijeka veći (136).

Smanjenje tjelesne težine važan je protektivni čimbenik koji utječe na smanjenje ukupnog rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB). Dodatni poželjni učinci u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2 koji su već preboljeli neki od kardiovaskularnih



incidenata je smanjenje arterijskog tlaka te poboljšanje lipidnog profila pacijenta. Prema LEADER studiji (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) uspoređivani su rezultati ispitivanja pacijenata s dijabetesom tipa 2 s velikim rizikom od KVB ili već s postojećom dijagnozom KVB liječenih liraglutidom te kontrolna skupina koja je primala placebo. Rezultati su pokazali da su se infarkt miokarda, CVI i smrt uzrokovana kardiovaskularnom etiologijom u pacijenata liječenih liraglutidom javili u 13% od 9,340 pacijenata, dok je kod onih liječenih placeboom ta brojka bila nešto veća (14%) što dokazuje kardioprotektivne učinke liraglutida. FDA je odobrio upotrebu liraglutida kao čimbenika smanjenja rizika od IM, CVI-ja i drugih kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s DM tip 2 koji već imaju visok rizik od pobola (137).

Albiglutid primjenjuje se u dozi od 30 mg jedanput tjedno supkutano kao monoterapija u onih pacijenata kod kojih je metformin kontraindiciran te u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze. Rizik od hipoglikemijskih epizoda primijećen je samo ako se simultano koristi s derivatom sulfonilureje ili inzulinom. Od nuspojava još su moguće alergijske reakcije, proljevi, mučnine te je primijećena povećana incidencija pankreatitisa. U usporedbi s placeboom, liječenje albiglutidom u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima smanjilo je GUK natašte za 1,3-2,4 mmol/L. Ovaj lijek trenutno više nije odobren te je pod dodatnim praćenjem (138).

Liksisenatid je GLP-1 agonist koji se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija u dozama od 10 mcg i 20 mcg ako je glikemija i dalje neregulirana nakon kombinacije dva oralna antidijabetika ili antidijabetika i inzulina. Indiciran je i kod pacijenata čiji je indeks tjelesne mase  $>30 \text{ kg/m}^2$ . Primjena liksisenatida jedanput na dan uz metformin zabilježen je dodatan pad HbA1c za -0,80%. Oko 20% pacijenata koji su uzimali liksisenatid imali su barem jednu hipoglikemijsku epizodu. Smanjenje TT nakon 24-tjednog razdoblja liječenja liksisenatidom iznosilo je oko 3 kg. Uočeno je i smanjenje sistoličkog i dijastoličkog tlaka za -2,1/1,5 mmHg. Nema dokazan učinak na smanjenje broja neželjenih kardiovaskularnih događaja (139).

Semaglutid je GLP-1 inhibitor koji se koristi jedanput tjedno. Prema PIONEER-6 studiji oralni semaglutid nije pokazao bolje rezultate prema placebo skupini u djelovanju na kardioprotektivne čimbenike, za razliku od subkutanog oblika što je pokazano u istraživanju SUSTAIN 6 (140).

#### 6.2.4. SGLT-2 inhibitori

SGLT-2 ili kotransporter Na-glukoza 2 spadaju u obitelj transportera glukoze koji se nalaze u proksimalnim tubulima nefrona bubrega. 98% filtrirane glukoze u glomerulu se apsorbira u proksimalnim tubulima upravo preko ovih transportera. U stanjima hiperglikemije, svi ovi transporteri su zasićeni te se glukoza izlučuje urinom što nazivamo glikozurija. Inhibitori SGLT-2 transportera su najnovija skupina lijekova za sniženje glukoze u krvi, oni smanjuju bubrežni prag za glukozu i tako povećavaju izlučivanje glukoze urinom snižavajući povišenu koncentraciju glukoze u krvi. Uspješno djeluju na regulaciju GUK-a te snižavaju HbA1c za 0.5 do 1% te veliki postotak liječenih uspijeva održavati koncentraciju glikiranog hemoglobina na prihvatljivoj razini oko 7%. Uzimaju se oralno u obliku tableta jednom dnevno te nemaju značajnijeg rizika od nastanka hipoglikemije i stoga su prihvatljivi za primjenu u bilo kojoj fazi liječenja osoba sa šećernom bolesti tipa 2 (65).

Glikozurijom se povećava i diureza što dovodi do povoljnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2-4/ 1-2 mmHg. Smanjenom reapsorpcijom glukoze te povećanim izlučivanjem tekućine iz organizma dolazi i do adekvatnog gubitka na težini. Pacijenti liječeni SGLT-2 inhibitorima kao što su empagliflozin i kanagliflozin primijete prosječan gubitak TT je oko 2 kg (141). Njihova djelotvornost ovisi o funkciji bubrega pacijenta te stupnju njihove oštećenosti. Kod srednjih do težih oštećenja bubrega i smanjenog eGFR potrebna je prilagodba doze. Također, najčešće nuspojave povezane su s povećanom glukozom u urinu pa su češće gljivične infekcije, najčešće *Candidom*, a zbog povećanog izlučivanja kalcija urinom povećan je i rizik od pojave koštanih prijeloma (142). Novije smjernice upozoravaju na mogućnost nastanka ketoacidoze u pacijenata za vrijeme ili nakon liječenja SGLT-2 inhibitorima iako su pacijenti imali atipičnu kliničku sliku. Mehanizam nastanka ketoacidoze povezane sa SGLT-2 inhibitorima još nije u potpunosti razjašnjen (143).

U dosad objavljenim kliničkim studijama, pokazano je da primjena empagliflozina u kombinaciji s drugim antihiperglikemicima u terapiji pacijenata s povećanim rizikom od nastanka KVB ili kod pacijenata koji su isti već preboljeli, efektivna u snižavanju kardiovaskularne smrtnosti. Čak 38% pacijenata manje je umrlo od KVB za vrijeme liječenja empagliflozinom u odnosu na placebo skupinu pacijenata (144). U drugoj studiji na 7,020 promatranih osoba s dijabetesom tipa 2 i postojećim

kardiovaskularnim komorbiditetom u vrijeme praćenja od 3.1 godine, empagliflozin je pokazao 14% manji mortalitet od AIM-a i CVI-ja nego placebo skupina. FDA je dodao smanjenje od kardiovaskularne smrti u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, kao indikaciju za sigurno korištenje empagliflozina (106).

Dapagliflozin (Forxiga) je izrazito snažan, selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT-2. On poboljšava razinu glukoze natašte i postprandijalno smanjujući reapsorpciju glukoze u proksimalnom bubrežnom tubulu, time dolazi do smanjenja volumnog preopterećenja i pada krvnog tlaka što prema DAPA-HF i DAPA-CKD ispitivanjima ima povoljan učinak na remodeliranje srca i nefroprotekciju. Dapagliflozin ne ometa fiziološku proizvodnju inzulina te djeluje neovisno o njegovom lučenju. Primjenjuje se oralnim putem u obliku tableta od 5 mg i 10 mg, a glikozurički učinak vidljiv je već nakon prve primjene i održava se tijekom cijelog perioda liječenja. Smanjenje HbA1c u prosjeku je oko 1.5%, a još veći je u pacijenata koji su prije početka terapije imali HbA1c > 9%. Prema DECLARE ispitivanju, dapagliflozin nije pokazao inferiornost prema placebo s obzirom na objedinjenu mjeru ishoda infarkta miokarda, ali se pokazalo produženo vrijeme do prve hospitalizacije radi zatajenja srca (145).

Kanagliflozin, također jedan od predstavnika skupine, pokazao je značajne kardioprotektivne rezultate te je smanjio rizik od ukupne hospitalizacije zbog KVB no njegovom primjenom se uočeno povećana incidencija amputacija donjih ekstremiteta (146).

SGLT-2 inhibitori također smanjuju rizik za nastanak srčanog zatajenja, hospitalizacije pacijenata i progresiju bubrežnih bolesti u pacijenata s postojećim kardiovaskularnim komorbiditetom kao što je preboljeli infarkt miokarda, CVI ili periferna ishemija (147). Navedeni učinci za sada daju najbolje rezultate od svih drugih antihiperглиkemika te se teži daljnjem istraživanju ove skupine lijekova i njihovoj što široj primjeni.

### **6.3. Smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2 s ASCVD rizikom**

Kao što je već spomenuto, razina HbA1c hemoglobina izrazito je važan prediktivni čimbenik za nastanak makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Zajedničke smjernice ADA i EASD-a preporučuju održavanje HbA1c < 7,0% što dokazano

smanjuje pojavu neželjenih komplikacija. U pacijenata mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti te bez dodatnih komorbiditeta i dužeg očekivanog životnog vijeka, opravdana je stroža regulacija HbA1c-a oko 6,0-6,5%. Kod ovog pristupa treba paziti na nuspojave oralnih antihyperglikemika kao što su pojave hipoglikemijskih epizoda. Osobe starije životne dobi (> 65 godina) s razvijenim vaskularnim komplikacijama, hipertenzijom, dislipidemijom i drugim kardiovaskularnim komorbiditetima, opravdano je težiti umjerenim ciljnim vrijednostima HbA1c-a 7,5-8,0%.

Uspješno održavanje normoglikemije usporava nastanak mikrovaskularnih komplikacija DMT2 te povećava preživljenje nakon akutnog infarkta miokarda. Pacijenti s većom prosječnom razinom glikemije imaju lošije ishode nakon koronarnih ili cerebrovaskularnih ishemijskih incidenata. Uspješnom regulacijom glukoze u krvi smatra se natašte i predprandijalno od 3,9-7,3 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L. Postizanje zadovoljavajućeg stupnja glikemije, važno je imati dobru suradljivost bolesnika te u obzir uzeti njegovo psihičko, fizičko i socijalno stanje u obzir te terapiju prilagoditi pacijentovim mogućnostima (148).

Prema novim smjernicama ADA-e iz 2022. godine, pacijentima s dijabetesom tipa 2 i sistoličkim tlakom višim od 140 mmHg preporučuje se početak antihipertenzivne terapije ACE-inhibitorom ili ARB-om, rjeđe tiazidnim diuretikom ili dihidropiridinskim blokatorom kalcijevih kanala uz promjenu životnih navika. Kod pacijenata s inicijalnim tlakom višim od 160/100 mmHg trebalo bi se u terapiju ACEi/ARB-om uvesti još diuretik ili blokator kalcijevih kanala.

Lipidni profil bi se trebao analizirati pri prvoj dijagnozi dijabetesa te barem jednom u 5 godina ako je pacijent mlađi od 40 godina. Oni pacijenti koji već jesu na antilipidnoj terapiji trebali bi provjeriti efektivnost terapije 4-12 tjedana nakon početka iste te onda barem jedanput godišnje. Pacijenti s dijabetesom i aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti trebali bi, uz klasičnu antidijabetsku terapiju, uzimati i visoko intenzivnu terapiju statinima (atorvastatin 40-80 mg ili rosuvastatin 20-40 mg).

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 i utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili višestrukim čimbenicima rizika za nastanak aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, može se razmotriti kombinirana terapija s metforminom i inhibitorom natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT-2 inhibitor) s dokazanom kardiovaskularnom dobrobiti i/ili agonistom receptora peptida 1 sličnog glukagonu

(GLP-1 receptor agonisti) bez obzira na inicijalne vrijednosti HbA1c za dodatno smanjenje rizika od kardiovaskularnih incidenata. Pacijenti koji su preboljeli infarkt miokarda,  $\beta$ -blokatori bi se trebali uzimati najmanje 3 godine od AIM-a zbog pozitivnog utjecaja na iregularne srčane ritmove, bolove u prsima te mogućnosti za nastanak još jednog infarkta. (149).

## ZAKLJUČAK

Dijabetes tipa 2 i aterosklerotska bolest, jedne su od najčešćih dijagnoza 21. stoljeća. Međusobno su ovisne jedna o drugoj te imaju zajedničke negativne čimbenike rizika. Primarna prevencija za nastanak obje bolesti je promjena načina života, zdravija prehrana bogatija voćem i povrćem sa što manje obrađene hrane. Svakodnevna fizička aktivnost neizmjenjivo je bitna u prevenciji nastanka ateroskleroze, inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma. U „modernom“ svijetu gdje se živi ubrzanim tempom, teško je održavati svakodnevno zdrave navike, zato je napredak znanosti i medicine omogućio sigurne farmakološke metode liječenja. Uz oralne hipoglikemijske lijekove i inzulinske preparate, razina glukoze u krvi održava se u stanju normoglikemije. Antiagregacijska terapija i kirurške metode liječenja akutnog infarkta miokarda omogućili su niže stope smrtnosti od neželjenih kardiovaskularnih incidenata. Više od 50% svih ljudi s dijabetesom te više od 75% ljudi s dijabetesom koji su stariji od 65 godina umiru od posljedica aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Zato je kod takvih pacijenata s povećanim rizikom od nastanka ASCVD-a indicirana primjena hipoglikemika kao što su metformin, SGLT-2 inhibitori, tiazolidindioni te GLP-1 receptor agonisti. Oni osim što snižavaju razinu glukoze u krvi, djeluju i kardioprotektivno tako da snižavaju krvni tlak, stabiliziraju aterosklerotske plakove, pomažu u remodeliranju miokarda nakon infarkta ili smanjuju volumno opterećenje srca. Prije prepisivanja terapije pacijentu, liječnik treba svaku od ovih skupina lijekova detaljno razmotriti te uskladiti s pacijentovim fizičkim, psihološkim i socijalnim stanjem.

## ZAHVALE

*Zahvaljujem svome mentoru, doc.dr.sc. Velimiru Altabasu na izrazitoj suradljivosti i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada te na kontinuiranoj podršci svih ovih 6 godina.*

*Hvala svim mojim prijateljima i kolegama, a pogotovo Kuli, Lani i Matasu, što ste me bodrili, tješili, podupirali i veselili se samnom za vrijeme mog studija.*

*Hvala mom Neni na ljubavi, presretna sam što si moj.*

*Najviše zahvaljujem svojim roditeljima, Romani i Damiru, bratu Bruni i baki Anici na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci tijekom cijelog mog života.*

*Željela bih ovaj diplomski rad posvetiti osobi koja mi je omogućila puno toga u životu i koja bi se najviše veselila ovom sada trenutku, mom uji Slavku.*

## LITERATURA

1. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017 Jun
2. Meier JJ, Deifuss S, Gallwitz B, Klamann A, Schmiegel W, Nauck MA. Influence of impaired glucose tolerance on long-term survival after acute myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 May 24;127(21):1123-9.
3. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Diabetes mellitus. Split. Placebo, 2014. Dostupno na adresi: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-iotkloni-mijene-ugljikohidrata>.
4. International Diabetes Federation 10th edition. 2022; <https://diabetesatlas.org/>
5. Metelko Ž, Pavlič-Renar I, Poljičanin T, Szirovitza L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81(2):263-7.
6. Poljičanin, Tamara; Metelko, Željko Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu // *Medix* : specijalizirani medicinski dvomjesečnik, 80-81 (2009), 82-88 (podatak o recenziji nije dostupan, pregledni rad, stručni)
7. P.F./HRT portal; 2021. <https://vijesti.hrt.hr/hrvatska/rezultati-istrazivanje-debljine-djece-u-hrvatskoj-964148>
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; CroDiab registar; 2021. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
9. Guyton A.C., Hall J.E., Medicinska fiziologija- udžbenik: Inzulin, glukagon i šećerna bolest. Trinaesto izdanje. Zagreb, Medicinska naklada; 2017. str.983-994.
10. Ortiz GG, Huerta M, González-Usigli HA, Torres-Sánchez ED, Delgado-Lara DL, Pacheco-Moisés FP, Mireles-Ramírez MA, Torres-Mendoza BM, Moreno-Cih RI, Velázquez-Brizuela IE. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2022 Apr 15;13(4):319-337
11. Vrhovac B., Bakran I., Granić M., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. *Interna Medicina: Endokrini sustav i bolesti metabolizma*. Drugo izdanje. Zagreb. Naklada naprijed d.d.; 1997. str. 1366-1368.
12. K. F. Petersen and G. I. Shulman, —Etiology of insulin resistance, *The American Journal of Medicine*, vol. 119, no. 5, pp. S10–S16, 2006.



13. Zhang X, Shao H, Zheng X. Amino acids at the intersection of nutrition and insulin sensitivity. *Drug Discov Today*. 2019 Apr;24(4):1038-1043.
14. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Jan;16(2):17-23.
15. Ivančević, Željko; Rumboldt, Zvonko; Bergovec, Mijo; Silobrčić, Vlatko MSD - priručnik dijagnostike i terapije. *Endokrinologija, Šećerna bolest i otkloni mijene ugljikohidrata*. Split: Placwbo, 2000 (prirucnik);
16. Gashaye Shita N, Sharew Iyasu A. Predictors of blood glucose change and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus patients in Felege Hiwot and Debre Markos referral hospital, North West Ethiopia. *BMC Endocr Disord*. 2022 May 23;22(1):136. doi: 10.1186/s12902-022-01047-x. PMID: 35606785; PMCID: PMC9128238.
17. Suciu CI, Suciu VI, Cuțaș A, Nicoară SD. Interleaved Optical Coherence Tomography: Clinical and Laboratory Biomarkers in Patients with Diabetic Macular Edema. *J Pers Med*. 2022 May 9;12(5):765
18. Vrhovac B., Bakran I., Granić M., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. *Interna Medicina: Endokrini sustav i bolesti metabolizma*. Drugo izdanje. Zagreb. Naklada naprijed d.d.; 1997. str. 1382-1385.
19. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004136.
20. Coelho MA, Jeyaraman M, Jeyaraman N, Rajendran RL, Sugano AA, Mosaner T, Santos GS, Bizinotto Lana JV, Lana AVSD, da Fonseca LF, Domingues RB, Gangadaran P, Ahn BC, Lana JFSD. Application of Sygen® in Diabetic Peripheral Neuropathies-A Review of Biological Interactions. *Bioengineering (Basel)*. 2022 May 18;9(5):217.
21. Cimaglia P, Bernucci D, Cardelli LS, Carone A, Scavone G, Manfrini M, Censi S, Calvi S, Ferrari R, Campo G, Paola LD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors, Statins, and Beta-Blockers in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia and Foot Lesions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022 Jan-Dec
22. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-S36.

23. Joshi, Nirmal; Caputo, Gregory M.; Weitekamp, Michael R.; Karchmer, A.W. (1999). Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341(25), 1906–1912.
24. World Health Organization Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation Geneva, Switzerland World Health Organization 2011
25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
26. David M. Nathan, Judith Kuenen, Rikke Borg, Hui Zheng, David Schoenfeld, Robert J. Heine, for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group; Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 1 August 2008; 31 (8): 1473–1478.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Care* 2015;38 (1):140–9.
28. IDF Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012. Dostupno na: [www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf).
29. Niala den Braber, Miriam M.R. Vollenbroek-Hutten, Kathryn M. Westerik, Stephan J.L. Bakker, Gerjan Navis, Bert-Jan F. van Beijnum, Gozewijn D. Laverman; Glucose Regulation Beyond HbA1c in Type 2 Diabetes Treated With Insulin: Real-World Evidence From the DIALECT-2 Cohort. *Diabetes Care* 1 October 2021; 44 (10): 2238–2244
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1):S14–S80
31. Vrhovac B., Bakran I., Granić M., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. *Interna Medicina: Endokrini sustav i bolesti metabolizma*. Drugo izdanje. Zagreb. Naklada naprijed d.d.; 1997. str. 1370-1380.
32. Evert A. B., Boucher L. Jackie, Marjorie Cypress, Dunbar S. A. , Franz M. J., Mayer-Davis E. J. , Neumiller J.J., Nwankwo R., Verdi C.L., Urbanski P., Yancy W.S.; Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 1 January 2014; 37 (Supplement\_1): S120–S143.

33. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014
34. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010
35. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam R, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care.* 2014;37(2):569–86.
36. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014;383(9933):1999-2007.
37. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):97–102.
38. Hamasaki H. Daily physical activity and type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes.* 2016;7(12):243-251.
39. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, and Verity LS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 32 : 1345–1360, 2000.
40. Krishna MG, Coker RH, Lacy DB, Zinker BA, Halseth AE, Wasserman DH: Glucagon response to exercise is critical for accelerated hepatic glutamine metabolism and nitrogen disposal. *Am J Physiol* 279: E638–E645, 2000
41. Wasserman DH, Cherrington AD: Regulation of extramuscular fuel sources during exercise. In *Handbook of Physiology*. Rowell LB, Shepherd JT, Eds. Columbia, MD, Bermedica Production, 1996
42. Mažar, P., Zorc, B. & Perković, I. (2011) Oralni antidijabetici. *Farmaceutski glasnik* : glasilo Hrvatskog farmaceutskog društva, 67 (3), 145-160.
43. Zjačić-Rotkvić V., Oralni hipoglikemizantni lijekovi u liječenju šećerne bolesti. Šećerna bolest- rano otkrivanje, prevencija i liječenje. Pregledni članak, *Medix*, veljača 2009. Br. 80/81. <https://hrcak.srce.hr/file/102532>
44. Heine RJ. Current therapeutic options in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 1999;29(Suppl 2):17-20.

45. Morris AD. The reality of type 2 diabetes treatment today. *Int J Clin Pract* 2001;Suppl 121:32-5.
46. Panten, U., Schwanstecher, M., & Schwanstecher, C. (2009). Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action. *Experimental and Clinical Endocrinology&Diabetes*,104(01),1–9.
47. Sujoy Ghosh MD (General Medicine) DM(Endocrinology) MRCP(UK) MRCPS(Glasgow), Andrew Collier BSc MD FRCP(Glasgow & Edinburgh), in *Churchill's Pocketbook of Diabetes (Second Edition)*, 2012
48. Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. *J Diabetes Complications* 2000;14:192-6.
49. Kimmel B, Inzucchi E. Oral agents for type 2 diabetes: An update. *Annual Review of Diabetes* 2006
50. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A i sur. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56(5):973–84.
51. Bennett WL, Maruthur NM, Sin gh S i sur. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154: 602–13.
52. Gallwitz B, Haupt A, Kraus P i sur. Changes in body composition after 9 months of treatment with exenatide twice daily versus glimepiride: comment letter on Jendle i sur. *Diabet Obes Metab* 2010; 12:1127–8
53. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ i sur. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(1):11–22.
54. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D* 2006;7(6):331–7.
55. Gerich J., Raskin P., Jean-Louis L., Purkayastha D., Baron MA. PRESERVE-b: two-year effi cacy and safety of initial combination therapywith nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabet Care* 2005.
56. Zjačić-Rotkvić V, Herman D. Modulacija inzulinskog odgovora. U: Solter M, Vrkljan M. Nadomjesno liječenje u endokrinologiji. Zagreb: HAMZ i KB „Sestre milosrdnice“, 2004;85-101.

57. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(Issue 4)
58. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2009.
59. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008.
60. Waldrop G, Zhong J, Peters M, Rajagopalan S. Incretin-Based Therapy for Diabetes: What a Cardiologist Needs to Know. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(12): 1488–1496.
61. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):203-16.
62. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–705
63. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabet Obes Metab* 2011
64. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
65. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *MEDIX* 2011;17(Suppl 2):8–34
66. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;54 (3):429–42.
67. Hildebrandt P. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand Suppl* 1991;603:41–5
68. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on

- subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994;37:377-80
69. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Care* 2015;38 (1):140–9.
  70. McAulay V, Frier BM. Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:1141–56
  71. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:5–1
  72. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl 5):1–5.
  73. Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Delgado J, García I, de Pablos P, Carrillo T. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy*. 1996 Jun;51(6):421-4
  74. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and Ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142–8.
  75. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3080–6
  76. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28 week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631–6
  77. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2005;7:56–64
  78. King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabet Obes Metab* 2009;11:69–71.

79. Coester H-V, Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Segel S, Lassota N. Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec. *Diabetologia* 2012.
80. Heise T, Hermanski L, Nosek L i sur. Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2012.
81. Baran O, Dersch-Mills D, Bakal JA, Huyghebaert T, Hnatiuk M, Roedler RL. Clinical Utility of Switching to Insulin Degludec From Other Basal Insulins in Adult Patients With Type 1 or 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2021 Dec
82. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabet Care* 2013;36(9):2536–42
83. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Statistički ljetopis. 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>
84. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52
85. Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):705–12
86. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
87. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367

88. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izdanje, Zagreb: Naklada Ijevak; 2008. str. 573–606.
89. Cardiovascular diseases statistics [Internet]. [cited 2021 Jun 13]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics)
90. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2053–64.
91. Ivančević, Željko; Rumboldt, Zvonko; Bergovec, Mijo; Silobrčić, Vlatko MSD - priručnik dijagnostike i terapije. Kardiologija, Koronarna bolest, Akutni koronarni sindrom. Split: Placwbo, 2000 (prirucnik)
92. Vrhovac B., Bakran I., Granić M., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. Interna Medicina: Kardiovaskularni sustav. Drugo izdanje. Zagreb. Naklada naprijed d.d.; 1997. str. 743-744.
93. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Hear J. 2012;33.
94. Lewis BS, Mehta SR, Fox KAA, Halon DA, Zhao F, Peters RJG, i sur. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: Further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Am Heart J. 2005;150(6):1177–84.
95. Armstrong P.W., Collen D. Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. Current Status and New Horizons for Pharmacological Reperfusion, Part 2. Circulation 2001.
96. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA i sur. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569–619.
97. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):78–140



98. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004.
99. Rosenson RS, Reeder GS. Acute myocardial infarction: Role of beta blocker therapy. [Internet] 2017. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/acute-myocardial-infarction-role-of-beta-blocker-therapy?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/acute-myocardial-infarction-role-of-beta-blocker-therapy?source=see_link) [3.5.2017.]
100. Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, Jensen TM, Toft E, Berning J. Comparison of Degrees of Left Ventricular Dilation Within Three Hours and Up to Six Days After Onset of First Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):449–53.
101. Reeder GS. Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: Mechanisms of action. [Internet] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-in-acute-myocardial-infarction-mechanisms-of-action?source=search\\_result&search=ace inhibitors myocardial infarction&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-in-acute-myocardial-infarction-mechanisms-of-action?source=search_result&search=ace+inhibitors+myocardial+infarction&selectedTitle=3~150) [29.5.2017.]
102. SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, Greif DM, Rao RM, Kumar A, i sur. KLF2 Is a Novel Transcriptional Regulator of Endothelial Proinflammatory Activation. *J Exp Med*. 2004;199(10):1305–15.
103. Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Role in the Vessel Wall: Possible Mediators of Cardiovascular Risk? *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(4):203–10
104. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, i sur. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504.
105. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917–928
106. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 1 January 2021; 44 (Supplement\_1): S125–S150
107. Reusch JE. Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications: what is it about glucose? *J Clin Invest* 2003;112:986 –988
108. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015;313:603–615

109. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:555–563
110. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116
111. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:679–686
112. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903
113. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360
114. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646–653
115. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117–125
116. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786–798
117. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019
118. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713–1722

119. European Medicines Agency. Sciences medicines health 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>
120. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
121. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491–7.
122. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:128–33.
123. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabet Rev* 1998;6:89–1
124. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24:1160–3.
125. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. London: NICE; 2009.
126. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-648
127. Driver C, Bamitale KDS, Kazi A, Olla M, Nyane NA, Owira PMO. Cardioprotective Effects of Metformin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018 Aug;72(2):121-127.
128. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–18.
129. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ i sur.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
130. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298: 1180–1188

131. de Jong, M., van der Worp, H.B., van der Graaf, Y. et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*
132. Nitta Y, Tahara N, Tahara A, Honda A, Kodama N, Mizoguchi M, et al. Pioglitazone decreases coronary artery inflammation in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus: evaluation by FDG-PET/CT imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013
133. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011
134. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TDT, Nielsen L, Zdravkovic M, Gumprecht J. Liraglutide significantly improves glycemic control and reduces body weight compared with glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 (Suppl 2):A83.
135. Fineman n M, Cirincione B, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: different effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:675–88
136. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(3):109–34.
137. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322
138. European Medicines Agency; Eperzan product information. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information_hr.pdf)
139. European Medicines Agency; Lyxumia product information. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_hr.pdf)
140. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844
141. Musso G , Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co transport (SGLT) inhibitors.

- Systematic review and meta analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012;44:375–93.
142. FDA briefing document. Invokana (canaglifl ozin) tablets. [NDA 204042], U.S. Food and Drug Administration, 2013.
143. HALMED. Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 (10. 7. 2015.). Dostupno na: <http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2015&id=1375&p=2>.
144. Zinman B, Wanner C, Lachin JM i sur; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empaglifl ozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015.
145. European Medicines Agency ; Forxiga product information. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_hr.pdf)
146. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306
147. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39
148. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Marković BB, u sur. HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOSKO LIJEČENJE SECERNE BOLESTI TIPA Lijec Vjesn. 2016 Jan-Feb;138(1-2):1-21. Croatian.
149. Diabetes Care. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2022;45(Supplement\_1):S144–S174

# ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2.7.1997. godine u Zagrebu. Od 2004.-2012. pohađala sam Osnovnu školu Marina Držića te ju završila s najvećim uspjehom. 2012. godine upisala sam II. Gimnaziju u Zagrebu. Tijekom srednjoškolskog školovanja sudjelovala sam na raznim županijskim natjecanjima, otišla sam na razmjenu učenika u grad Mölln u Njemačkoj te položila DSD certifikat iz njemačkog jezika C1 razinu.

Maturirala sam 2016. godine kada upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija obavljala sam posao demonstratora na Katedri za fiziologiju i imunologiju te aktivno sudjelovala u Studentskoj sekciji za radiologiju i Studentskoj sekciji za anesteziologiju. Za vrijeme pandemije COVID-19 volontirala sam na KB Sveti Duh i Klinici za dječje bolesti KBC-a Zagreb. Sudjelovala sam na nekoliko studentskih kongresa kao što su CROSS i HitRI , što pasivno, što aktivno prezentirajući 2 svoja rada naziva „Bilateral blindness due to endophthalmitis and corneal ulcer caused by e. faecalis as a result of chronic intentional self-injury“ i „Pituitary apoplexy in a patient with atrial fibrillation as a side effect of dabigatran treatment“.

Osim fakulteta, od 2008. godine treniram karate, nositelj sam crnog pojasa te volontiram kao pomoćna trenerica u Karate klubu Tempo.

Van nastave odrađivala sam praksu na hitnom prijemu u Klinici za dječje bolesti u Klaićevoj, na odjelu onkološke pulmologije na Jordanovcu te u Specijalnoj bolnici Sv.Katarina. Radila sam na uzimanju briseva za COVID-19 u privatnom laboratoriju SynLab te radila kao djelatnik prve pomoći s agencijom Crystal Tours u Novalji.