

# Kardiorenalni učinci novih antidijabetika

---

Čolak, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:126265>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Čolak**

**Kardiorenalni učinci novih antidijabetika**

**DIPLOMSKI RAD**



ZAGREB, 2023.

**Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur, pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.**

## Kratice

**2-h PG** – glukoza u plazmi nakon 2 sata (engl. 2 hour plasma glucose)

**AACE** – Američko udruženje za kliničku endokrinologiju (engl. American Association of Clinical Endocrinology, AACE)

**ACC** – Američko kardiološko društvo (engl. American College of Cardiology, ACC)

**ACE** – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. angiotensin converting enzyme, ACE)

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

**AGE** – produkt uznapredovale glikacije (engl. advanced glycation end product, AGE)

**AHA** – Američko udruženje za srce (engl. American Heart Association, AHA)

**ALT** – alanin aminotransferaza (engl. alanine aminotransferase, ALT)

**ASCVD** – aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)

**AST** – aspartat aminotransferaza (engl. aspartate aminotransferase, AST)

**CGM** – kontinuirano mjerenje glukoze (engl. continuous glucose monitoring, CGM)

**CVOT** – studija kardiovaskularnih ishoda (engl. cardiovascular outcome trial, CVOT)

**DM tip 1** – šećerna bolest tipa 1 (engl. diabetes mellitus type 1)

**DM tip 2** – šećerna bolest tipa 2 (engl. diabetes mellitus type 2)

**DN** – dijabetička neuropatija (engl. diabetic neuropathy, DN)

**DPP** – program prevencije dijabetesa (engl. diabetes prevention program, DPP)

**DPP-4** – inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (engl. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4)

**DPS** – studija prevencije dijabetesa (engl. diabetes prevention study, DPS)

**DR** – dijabetička retinopatija (engl. diabetic retinopathy, DR)

**EASD** – Europska udruga za proučavanje dijabetesa (engl. European Association for the Study of Diabetes, EASD)

**eGFR** – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR)

**EKG** – elektrokardiogram (engl. electrocardiogram, ECG)

**ESC** – Europsko društvo za kardiologiju (engl. European Society of Cardiology, ESC)

**FPG** – vrijednost glukoze na tašte (engl. fasting plasma glucose, FPG)

**GGT** – gama glutamil transferaza (engl. gammaglutamyl-transferase, GGT)

**GIP** – želučani inhibicijski peptid (engl. gastric inhibitory polypeptide)

**GIT** – gastrointestinalni trakt (engl. gastrointestinal tract)

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

**GUK** – glukoza u krvi (engl. blood glucose)

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

**HFpEF** – zatajenje srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom (eng. heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)

**HFrEF** – zatajenje srca s reduciranom e젝cijskom frakcijom (engl. heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)

**IDF** – Međunarodna dijabetička federacija (engl. International Diabetes Federation, IDF)

**IFN- $\gamma$**  – interferon gama (engl. interferon gamma, IFN- $\gamma$ )

**IL-17** – interleukin 17 ( engl. interleukin 17, IL-17)

**IL-6** – interleukin 6 ( engl. interleukin 6, IL-6)

**ITM** – indeks tjelesne mase (engl. body mass index, BMI)

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

**MACE** – veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. major adverse cardiovascular events, MACE)

**MARE** – veliki neželjeni bubrežni događaji (engl. major adverse renal events, MARE)

**MODY** – adultni oblik šećerne bolesti u mladih osoba (engl. maturity onset diabetes of the young, MODY)

**NAFLD** – nealkoholna masna bolest jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

**NPDR** – neproliferativna dijabetička retinopatija (engl. nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)

**NPH inzulin** – Neutral Protamin Hagedorn inzulin (engl. Neutral Protamin Hagedorn insulin, NPH insulin)

**OGTT** – test oralne podnošljivosti glukoze (engl. oral glucose tolerance test, OGTT)

**PDR** – proliferativna dijabetička retinopatija (engl. proliferative diabetic retinopathy, PDR)

**RAAS** – renin angiotenzin aldosteronski sustav (engl. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

**RRT** – bubrežna nadomjesna terapija (engl. renal replacement therapy, RRT)

**SCORE** – sustav za procjenu kardiovaskularnog rizika (engl. Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE)

**SGLT-2** – kotransporter natrija i glukoze 2 (engl. sodium/glucose cotransporter 2)

**TIR** – vrijeme u rasponu (engl. time in range)

**TNF- $\beta$**  – tumor nekrotizirajući faktor beta (engl. tumor necrosis factor beta, TNF- $\beta$ )

# Sadržaj

1. Sažetak .....	1
2. Summary.....	2
3. Uvod.....	3
4. Klasifikacija i dijagnoza šećerne bolesti .....	4
5. Šećerna bolest tipa 2 .....	6
5.1 Prevalencija šećerne bolesti tipa 2.....	7
5.2 Prevencija šećerne bolesti tipa 2.....	8
5.3 Kronične komplikacije šećerne bolesti .....	8
5.3.1 Mikrovaskularne komplikacije .....	9
5.3.2 Makrovaskularne komplikacije .....	11
5.4 Glikemijski ciljevi u liječenju šećerne bolesti tipa 2 .....	12
5.5. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka i serumskih lipida .....	14
6. Nefarmakološke mjere liječenja šećerne bolesti tipa 2.....	15
7. Farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 .....	17
7.1. Oralni hipoglikemici i ostali neinzulinski lijekovi.....	17
7.2. Inzulinska terapija.....	19
8. Terapija temeljena na inkretinskom sustavu.....	20
8.1 Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori).....	21
8.2 Agonisti glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 receptor agonisti) .....	22
8.3 Utjecaj terapije GLP-1 receptor agonista na kardiovaskularni sustav .....	23
8.4 Utjecaj terapije GLP-1 receptor agonista na bubrežnu funkciju .....	25
8.5 Utjecaj terapije GLP-1 receptor agonista na smanjenje tjelesne težine .....	26
8.6 Protuupalni i ostali učinci.....	27
9. Inhibitori kotransportera natrij-glukoza 2 (SGLT-2 inhibitori) .....	28
9.1. Utjecaj terapije SGLT-2 inhibitora na kardiovaskularni sustav .....	30
9.2 Utjecaj terapije SGLT-2 inhibitora na bubrežnu funkciju .....	32
9.3 Utjecaj terapije SGLT-2 inhibitora na smanjenje tjelesne težine .....	33
9.4 Protuupalni i ostali učinci.....	34
10. Nove smjernice u liječenju šećerne bolesti tipa 2 .....	35
11. Zaključak.....	36
12. Zahvale .....	38
13. Literatura.....	39

# 1. Sažetak

**NASLOV RADA: Kardioresnalni učinci novih antidijabetika**

**AUTOR: Marko Čolak**

Šećerna bolest je složen poremećaj metabolizma ugljikohidrata, proteina i lipida čija je temeljna karakteristika kronično povišena razina glukoze u krvi. Koliki je ta bolest teret za hrvatsko zdravstvo dovoljno govori podatak da je u Republici Hrvatskoj u 2022. godini, prema podacima CroDiab Registra, bilo 388.213 osoba sa šećernom bolešću. Patofiziološki, šećerna bolest nastaje kao posljedica smanjene sekrecije inzulina iz beta stanica gušterače ili zbog periferne inzulinske rezistencije. Postoje četiri osnovna oblika šećerne bolesti, a to su šećerna bolest tip 1 i tip 2, gestacijska šećerna bolest i specifični tipovi šećerne bolesti zbog drugih uzroka. Navedeni oblici šećerne bolesti prezentiraju se različitim kliničkim slikama. Liječenje šećerne bolesti provodi se regulacijom prehrane, povećanjem tjelesne aktivnosti te farmakoterapijom. Komplikacije šećerne bolesti dijele se na akutne i kronične. Kronične komplikacije rezultat su promjena na malim i velikim krvnim žilama te imaju velik utjecaj na kardiovaskularni sustav i bubrege. Kardiovaskularne komplikacije vodeći su uzrok smrti u populaciji dijabetičara, dok je dijabetička nefropatija vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti općenito. Stoga je važno u terapijskom pristupu pacijentima s dijabetesom, osim adekvatne regulacije glikemije, smanjiti vjerojatnost nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja i kronične bubrežne bolesti. Navedena stanja mogu se spriječiti ili njihov razvoj usporiti primjenom kardioprotektivnih i nefroprotektivnih lijekova kao što su novi antidijabetici, preciznije agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori. Brojne randomizirane kliničke studije pokazale su povoljne kardioresnalne učinke novih antidijabetika, ali i druge benefite kao što su smanjenje tjelesne mase, povoljan utjecaj na regulaciju lipida te protuupalni učinke.

**KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest, kardioresnalni učinci, novi antidijabetici, agonisti GLP-1 receptora, SGLT-2 inhibitori**



## 2. Summary

**TITLE: Cardiorenal effects of new antidiabetic drugs**

**AUTHOR: Marko Čolak**

Diabetes mellitus is a complex disorder of the metabolism of carbohydrates, fats and proteins. Its main characteristic is chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion from beta cells of the pancreas or peripheral insulin resistance. Diabetes mellitus represents a great burden to the Croatian healthcare system. In 2022, there were 388.213 people registered in Croatia as diabetics by the CroDiab register. There are four main types of diabetes: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes and other specific types of diabetes. Different types of diabetes also have different clinical presentations. The main therapeutic approaches include diet, increased physical activity and pharmacotherapy. Complications of diabetes mellitus are divided into two main groups: acute and chronic. Chronic complications result mainly from changes in small and large blood vessels. Moreover, chronic complications have a great impact on the cardiovascular and renal systems. Cardiovascular complications are the leading cause of death in the population of diabetics, while diabetic nephropathy represents the leading cause of chronic kidney disease generally. Consequently, in addition to glycemic control, it is crucial to minimize the probability of cardiovascular events and chronic kidney disease during treatment. New antidiabetic drugs, like GLP-1 receptor agonists or SGLT-2 inhibitors, are cardioprotective and nephroprotective and can prevent the onset or slow down the progression of cardiovascular complications and chronic kidney disease. Numerous randomized clinical trials have shown cardiorenal benefits of new antidiabetic drugs. Also, there are other benefits of new antidiabetic drugs, like weight reduction, blood lipid management and anti-inflammatory effects.

**KEY WORDS: diabetes mellitus, cardiorenal effects, new antidiabetic drugs, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors**

### 3. Uvod

Šećerna bolest ili dijabetes melitus složen je poremećaj metabolizma ugljikohidrata, lipida i proteina čije je temeljno obilježje kronično povišena razina glukoze u krvi zbog inzulinske rezistencije tkiva ili zbog nedovoljnog lučenja inzulina iz beta stanica gušterače. Iz navedene patofiziologije proizlaze i dva osnovna tipa šećerne bolesti, a to su tip 1 i tip 2. (1) Globalno je šećerna bolest sve rasprostranjenija i broj novih slučajeva je u konstantnom porastu zadnjih desetljeća. (2)

Klinička slika karakteristična za šećernu bolest jest trijas simptoma poliurije, polidipsije i polifagije. Postoje i karakteristične akutne i kronične komplikacije šećerne bolesti. Od akutnih komplikacija treba izdvojiti dijabetičku ketoacidozu i hiperosmolarni sindrom kao vrlo ozbiljna stanja koja mogu završiti i smrću. Kronične komplikacije opisane su na drugom mjestu u ovom radu. Međutim, već ovdje treba napomenuti da kardiovaskularne komplikacije predstavljaju vodeći uzrok smrti među oboljelima od šećerne bolesti, unatoč novim lijekovima i većoj osviještenosti o bolesti nego prije. Kardiovaskularna bolest potvrđena je u 20 – 30 % bolesnika sa šećernom bolesti, međutim, procjenjuje se da 80 % pacijenata sa šećernom bolesti ima pridruženu neku kardiovaskularnu bolest. (3) Iz tog podatka proizlazi da je uz adekvatnu regulaciju glikemije najvažnije spriječiti kardiovaskularni incident, odnosno prijevremenu kardiovaskularnu smrt. To se postiže različitim oblicima primarne, sekundarne i tercijarne prevencije. Smatra se da se čak 70 % slučajeva šećerne bolesti tipa 2 može spriječiti primarnom prevencijom, pa tako i njezinih kardiovaskularnih komplikacija. (1)

O važnosti šećerne bolesti govori podatak da godišnje 6,7 milijuna osoba umre zbog šećerne bolesti, a pritom je svaka treća osoba mlađa od 60 godina. Također, šećerna bolest predstavlja veliko gospodarsko i financijsko opterećenje, budući da troškovi zdravstvene zaštite na svjetskoj razini za šećernu bolest iznose 966 milijardi dolara. (4)

Namjera ovog diplomskog rada je prikazati povoljne učinke novih antidijabetika na kardiovaskularni i renalni sustav, tako i na smanjenje komplikacija koje proizlaze iz tih organskih sustava.

## 4. Klasifikacija i dijagnoza šećerne bolesti

Šećerna bolest klasificira se prema Američkom udruženju za šećernu bolest (The American Diabetes Association, ADA) u četiri osnovne kategorije:

1. Tip 1 šećerna bolest (autoimuno uništenje beta stanica gušterače, apsolutni nedostatak inzulina)
2. Tip 2 šećerna bolest (progresivna neadekvatna sekrecija inzulina, proizlazi iz generalizirane inzulinske rezistencije)
3. Specifični tipovi šećerne bolesti zbog drugih uzroka (npr. monogeniski sindromi dijabetesa, bolesti egzokrinog pankreasa, dijabetes uzrokovan lijekovima ili kemikalijama)
4. Gestacijska šećerna bolest (šećerna bolest dijagnosticirana u drugom ili trećem trimestru trudnoće)

Tip 1 i tip 2 šećerne bolesti mogu se različito prezentirati u vidu kliničke slike i progresije bolesti. Klasifikacija same bolesti važna je zbog određivanja primjerene terapije, međutim, prilikom postavljanja dijagnoze neki pojedinci ne mogu biti svrstani isključivo u grupu šećerne bolesti tip 1 ili tip 2. Postavljanje pogrešne dijagnoze zato je čest slučaj (npr. odrasli pacijenti s tipom 1 dijagnosticirani kao tip 2 šećerne bolesti ili pacijenti s MODY dijagnosticirani kao tip 1 šećerne bolesti). Isto tako, tradicionalna predodžba da se tip 1 pojavljuje isključivo u djece, a tip 2 u odraslih je pogrešna. Obje dobne skupine podložne su tipu 1 i tipu 2 šećerne bolesti. Neke karakteristike svojstvene tipu 1 šećerne bolesti jesu dob manja od 35 godina prilikom dijagnoze, ITM < 25 kg/m<sup>2</sup>, nenamjerni gubitak tjelesne mase, ketoacidoza te GUK > 20 mmol/L.

Diljem svijeta, različiti timovi znanstvenika rade na preciznijem definiranju različitih podtipova šećerne bolesti, koje su trenutno svrstane u velike skupine tip 1 i tip 2 bolesti, s ciljem preciznijeg određivanja terapije za pojedinog pacijenta. Trenutno je podležeća patofiziologija bolje proučena u tipu 1.

Više je dijagnostičkih testova i kriterija u upotrebi za utvrđivanje definitivne dijagnoze šećerne bolesti. Dijagnoza se postavlja na temelju razina glukoze u plazmi, bilo da je riječ o glukozu u plazmi na tašte (fasting plasma glucose, FPG) ili vrijednosti glukoze u plazmi nakon 2 sata prilikom izvođenja OGTT-a (oral glucose tolerance test, 2-h PG, 2 hour plasma glucose) sa 75 g glukoze. Također, koriste se vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c). Svi prethodno navedeni testovi mogu se koristiti za probir bolesnika u sklopu sekundarne prevencije, no uspjeh otkrivanja slučajeva ovisi također o karakteristikama same populacije nad kojom se provodi probir. Dijagnoza predijabetesa se također može postaviti na temelju prije navedenih testova.

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti (5)

<b>Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti</b>
Glukoza u plazmi > 7 mmol/L na tašte (pacijenti ne smiju imati kalorijski unos 8 h prije testa)
ili
Glukoza u plazmi > 11,1 mmol/L nakon 2 h od početka OGTT-a (koristi se 75 g glukoze)
ili
HbA1c > 6,5 %
ili
Pacijent sa simptomatologijom hiperglikemije + nasumično izmjerena vrijednost glukoze > 11,1 mmol/L

Ukoliko nije prisutna evidentna klinička slika sa simptomima hiperglikemije i nasumično izmjerena glukoza od 11,1 mmol/L, za potvrdu dijagnoze potrebna su dva abnormalna rezultata prije navedenih testova. Testovi se mogu provoditi na istom ili dvama različitim uzorcima krvi. Na primjer, ukoliko je rezultat prvog provedenog testa HbA1c 7 %, a rezultat uzastopnog, ponovljenog testa 6,5 %, dijagnoza šećerne bolesti je potvrđena. Isto tako, ukoliko dva različita testa (npr. HbA1c i FPG) iz istog ili različitih uzoraka pokazuju abnormalne rezultate, dijagnoza se može potvrditi. Ukoliko koristimo dva različita testa, a samo jedan pokazuje abnormalne rezultate, u tom slučaju se test koji je pokazao abnormalni rezultat ponavlja. Primjerice, ako postoje dva rezultata HbA1c > 6,5 %, a FPG < 7 mmol/L, takvo stanje smatramo šećernom bolešću. (5)

## 5. Šećerna bolest tipa 2

Na šećernu bolest tipa 2, prije često nazivanu „šećernom bolešću neovisnom o inzulinu“ ili „adultnim oblikom“, otpada 90 – 95 % svih slučajeva šećerne bolesti. Navedena bolest pogađa pacijente s inzulinskom rezistencijom i relativnim (ne apsolutnim) manjkom inzulinske sekrecije.

Različiti su uzroci DM tipa 2. Ne dolazi do autoimunog oštećenja beta stanica gušterače, konkretna etiologija je nepoznata i ne nalaze se drugi poznati uzroci dijabetesa. Većina pacijenata s DM tip 2 je pretilo ili ima prekomjernu tjelesnu masu, te dvije karakteristike povećavaju inzulinsku rezistenciju. Sama prekomjerna tjelesna masa ili pretilost nije potrebna za inzulinsku rezistenciju, dovoljna je povećana količina masnog tkiva u abdominalnoj regiji. Kod pacijenata s DM tip 2 nalazimo povišene razine inzulina uz povišenu razinu glukoze u krvi. Dakle, sekrecija inzulina je u početku održana ali više nije u mogućnosti nadjačati inzulinsku rezistenciju. Redukcija tjelesne mase, pojačana fizička aktivnost i farmakološka terapija hiperglikemije mogu smanjiti inzulinsku rezistenciju.

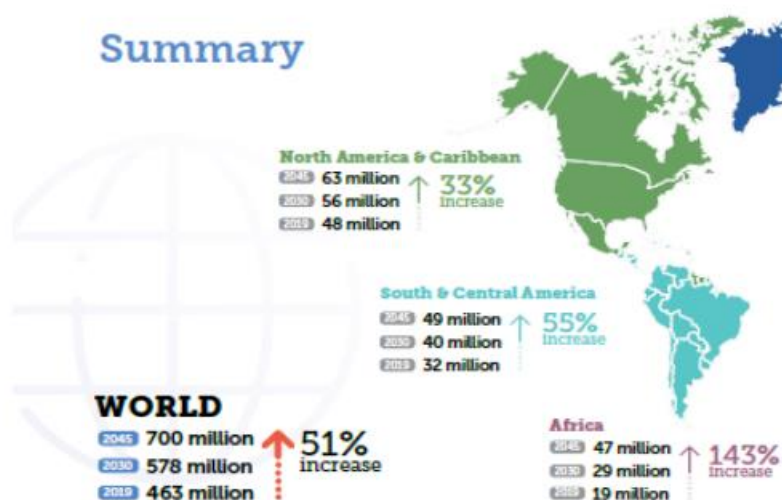
Često puta DM tipa 2 traje godinama prije nego što se dijagnosticira. Razlog tomu leži u činjenici što hiperglikemija napreduje relativno polako i daje simptome i znakove tek u kasnijoj fazi bolesti.

Starost, pretilost i nedostatak fizičke aktivnosti glavni su i rizični faktori za razvoj DM tipa 2. Također, bolest se češće pojavljuje u ljudi s hipertenzijom, dislipidemijom, kao u i određenim etničkim skupinama. Genetska predispozicija svakako igra veliku ulogu u razvoju bolesti, pogotovo ukoliko se bolest pojavila u prvom koljenu u obitelji (veću nego kod DM tip 1), međutim, za sada nije precizno definirana. Također, češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika, kao i u populaciji žena koje su imale gestacijski dijabetes. (5,6)

## 5.1 Prevalencija šećerne bolesti tipa 2

Kao što je prije navedeno, na šećernu bolest tipa 2 otpada 90 – 95 % svih oblika šećerne bolesti. Bolest se naziva globalnom epidemijom zbog velikog rasta broja oboljelih u svijetu zadnjih desetljeća. Kao najznačajniji razlog navode se veći unos visokokalorične hrane i fizička neaktivnost. Procjene IDF-a govore da 537 milijuna osoba u dobi od 20 – 79 godina živi sa šećernom bolešću. Polovica istih osoba nema postavljenu dijagnozu i ne uzima nikakvu terapiju. Na području Europe nalazimo 61 milijun osoba od 20 – 79 godina koje boluju od šećerne bolesti te više od milijun osoba umre od posljedica te bolesti.

U Republici Hrvatskoj je u 2022. godini prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolesti bilo 388.213 osoba, a njihov broj povećava se svake godine. Također, raniji podaci govore da tek 60 % bolesnika u Hrvatskoj ima postavljenu dijagnozu. Iz toga proizlazi da je broj oboljelih u RH bliži broju od 500.000. (4,6)



Slika 1: Prevalencija šećerne bolesti

Izvor: R: IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. dostupna na <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas.html>

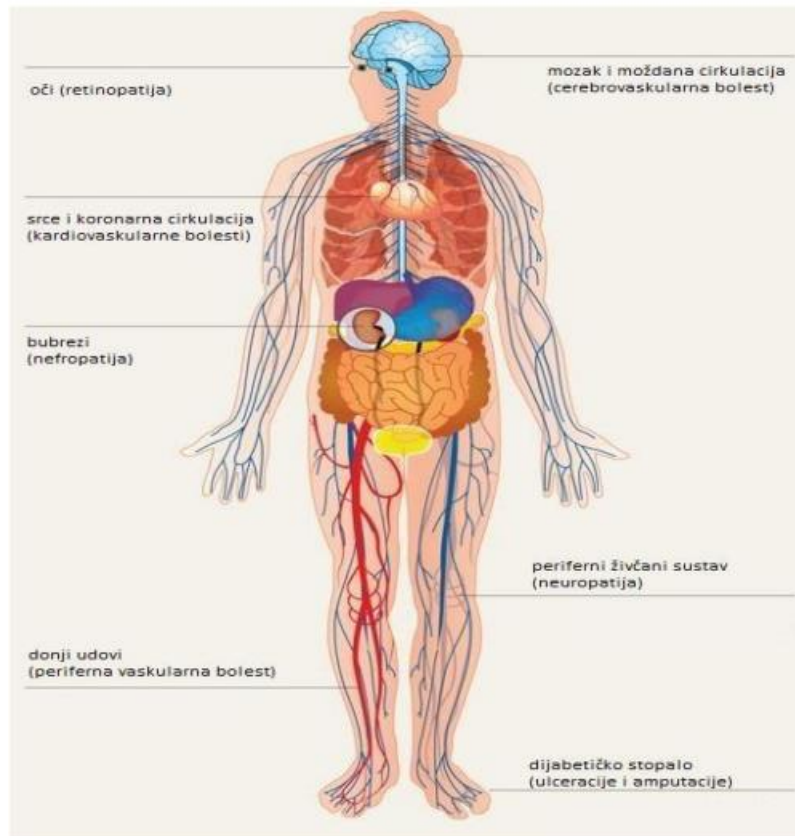
## 5.2 Prevencija šećerne bolesti tipa 2

Prevencija šećerne bolesti provodi se nefarmakološkim i farmakološkim intervencijama. Nefarmakološke intervencije obuhvaćaju promjene u životnim navikama, kao što su promjene načina prehrane i pojačana fizička aktivnost. Preporuka DPP-a (Diabetes prevention program) govori da se pacijenti s pretilošću ili povećanom tjelesnom masom koji su pod povećanim rizikom za razvijanje DM tipa 2 upute na dijetu s kalorijskom restrikcijom, tako da se postigne redukcija početne tjelesne mase od barem 7 %. Za iste pacijente vrijedi pravilo da ih se potiče na 150 ili više minuta umjerene tjelesne aktivnosti tjedno, što odgovara žustroj šetnji u trajanju 30 minuta pet puta tjedno. Nekoliko velikih randomiziranih kontroliranih kliničkih studija pokazuje da promjene životnih navika u vidu individualiziranog plana kalorijsko restriktivnih dijeta pokazuje veliku učinkovitost u prevenciji šećerne bolesti tipa 2 i dovode do poboljšanja vrijednosti krvnog tlaka i razine lipida u krvi. Neke od takvih studija jesu Diabetes prevention program (DPP), Finnish diabetes prevention study (DPS) i Da Qing study. Na primjer, DPP studija pokazala je da intenzivna promjena životnih navika reducira incidenciju šećerne bolesti tipa 2 za 58 % kroz period od 3 godine. Od promjena životnih navika, redukcija tjelesne mase pokazala se kao važniji faktor u smanjenju rizika DM tip 2 od povećane tjelesne aktivnosti.

S druge strane, DPP studija preporučuje metformin kao farmakološku intervenciju za prevenciju DM tipa 2. Ciljna populacija kod farmakološke intervencije pacijenti su između 25 i 59 godina starosti, s ITM > 35 kg/m<sup>2</sup>, s FPG > 6,1 mmol/L, HbA1c > 6 % i prijašnjim gestacijskim dijabetesom. Valjalo bi uzeti u obzir da metformin može uzrokovati deficijenciju vitamina B12 prilikom dugoročnog uzimanja. Zbog te činjenice pacijente koji dugoročno uzimaju metformin treba podvrgavati redovitim mjerenjima razine vitamina B12, pogotovo one sa znakovima anemije i periferne neuropatije. (7)

## 5.3 Kronične komplikacije šećerne bolesti

Tradicionalno se kronične komplikacije šećerne bolesti dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. Odgovorne su za povećani mortalitet, morbiditet i onesposobljenost te tako predstavljaju veliki društveni i ekonomski teret.



Slika 2 : Komplikacije šećerne bolesti

IZVOR: IDF Diabetes Atlas 4th ed. 2009 dostupna na: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/21-atlas-4th-edition.html>

### 5.3.1 Mikrovaskularne komplikacije

Dijabetička nefropatija, neuropatija i retinopatija glavne su mikrovaskularne komplikacije. Inducirane su kroničnom hiperglikemijom koja uzrokuje oštećenja preko mehanizama oksidativnog stresa, stvaranjem proinflamatornog okoliša i AGE-a (advanced glycation end products). (8)

#### 5.3.1.1 Dijabetička retinopatija

Dijabetička retinopatija (DR) stoji na prvom mjestu po učestalosti mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (tipa 1 i 2) sa 100 milijuna oboljelih širom svijeta. Isto tako, najčešći je uzrok sljepoće u ljudi od 20 do 74 godine starosti u razvijenim zemljama. Prevalencija komplikacije u čvrstoj je korelaciji s trajanjem šećerne bolesti i regulacijom glikemije. Međutim, kao rizični faktori sudjeluju i nefropatija, hipertenzija i dislipidemija. Preventivni pregledi oftalmologa provode se prilikom postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, a nakon toga ovisno o uznapređovalosti bolesti i regulaciji glikemije dva puta



godišnje ili jednom u godini dana ili dvije godine. DR svrstava se u dvije velike skupine: rani stadij neproliferativne dijabetičke retinopatije (NPDR) i kasni stadij proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR). U NPDR-u nalazimo mikroaneurizme, krvarenja u mrežnici, intraretinalne nepravilnosti mikrovaskularnog sustava i promjene venskog kalibra. Nekoliko prospektivnih randomiziranih studija pokazalo je da intenzivna regulacija glikemije s ciljem postizanja normoglikemije prevenira nastanak ili značajno usporuje progresiju dijabetičke retinopatije. Iz toga proizlazi manja potreba za kirurškim zahvatima oftalmologa i pacijenti često bilježe poboljšanje vida. (9,10,11)

### **5.3.1.2 Dijabetička neuropatija**

Dijabetičku neuropatiju (DN) predstavljaju simptomi i znakovi neuropatije u bolesnika sa šećernom bolesti kod kojih su isključeni drugi mogući uzroci neuropatije. DN jedna je od najčešćih uzroka periferne neuropatije uopće i najčešći oblik joj je distalna simetrična neuropatija. Točan uzrok DN nije poznat, međutim, zna se da ishemijske i metaboličke promjene igraju veliku ulogu. Ishemijske promjene nastaju zbog povećanja endotelnog vaskularnog otpora i smanjenja protoka krvi do živaca, sve kao posljedica dugotrajne hiperglikemije. Zanimljivo je da DN uzrokuje hospitalizaciju češće nego ostale komplikacije šećerne bolesti. Također, važno je za naglasiti da je DN najčešći razlog netraumatične amputacije uopće.

Za DN karakteristična je tzv. distribucija čarapa i rukavica, to jest pacijentima trnci, bol i utrnulost počinju u distalnim dijelovima udova, najčešće stopala i šire se proksimalno. Pacijenti s teškim oblikom DN mogu razviti i ulkus na donjem ekstremitetu prilikom čega su izloženi velikom riziku za amputaciju (15 % pacijenata s DN-om razvija ulkus). Neuropatska bol koju nalazimo u bolesnika s DN-om uzrokuje veliku patnju bolesnicima i predstavlja velik društveni teret. Također, DN se može prezentirati različitim oblicima autonomne neuropatije (GIT, srce, genitourinarni sustav).

Dijagnozu DN-a postavljamo isključivanjem drugih mogućih uzroka neuropatije. Prilikom fizikalnog pregleda ispituju se osjećaji dodira, temperature, položaja zglobova te se procjenjuje snaga mišića. Iako, valja naglasiti da je do 50 % svih dijabetičkih neuropatija asimptomatsko, što predstavlja veliki rizik za razvoj dijabetičkog stopala.

Prilikom liječenja DN-a regulacija glikemije je od presudne važnosti. S druge strane, za same neuropatske bolove koriste se različiti antidepresivi i antiepileptici. (12)

### **5.3.1.3. Dijabetička nefropatija**

Dijabetička nefropatija definirana je perzistentnom albuminurijom i progresivnom, niskom razinom glomerularne filtracije. Predstavlja vodeći uzrok terminalne kronične bolesti bubrega u razvijenim zemljama. Uzrok je multifaktorijalan, s hiperglikemijom, inzulinskom rezistencijom i autoimunim procesima kao vodećim uzrocima.

Na početku bolesti pacijenti su često asimptomatski i dijagnoza se postavi u tom trenutku probirom prilikom čega se izmjeri abnormalna razina kreatinina. Dalje u tijeku bolesti, zbog hipoalbuminemije i nefrotskog sindroma javljaju se umor, pjenušavi urin i edemi nogu.

Dijagnoza dijabetičke nefropatije postavlja se nalazom perzistentne albuminurije u ranom jutarnjem urinu u dva ili više navrata u razmaku od tri mjeseca. Vrijednosti albuminurije su > 300 mg tijekom 24 sata ili > 200 mikrograma u minuti.

Liječenje dijabetičke nefropatije pokriva regulaciju glikemije, regulaciju krvnog tlaka i inhibiciju renin – angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS). Regulacija glikemije s ciljnom vrijednosti HbA1c od 7 % smanjuje rizik nastanka nefropatije, ali i ostalih mikrovaskularnih komplikacija. Važno je naglasiti inhibiciju RAAS sustava kao ključnu u sprečavanju razvoja dijabetičke nefropatije. Provodi se najčešće blokatorima angiotenzinskih receptora i inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima. (13,11)

### **5.3.2 Makrovaskularne komplikacije**

Kod pacijenata sa šećernom bolešću nalazimo veći rizik za razvoj bolesti perifernih arterija, srčanog i moždanog udara. Razlog tomu jesu kronična hiperglikemija i inzulinska rezistencija koje povećavaju koncentraciju slobodnih radikala i upalnih medijatora dovodeći do protrombotskog stanja i ubrzanog razvoja aterosklerotskih promjena. Posljedično, ubrzana aterogeneza odgovorna je za razvoj makrovaskularnih komplikacija. (14)

Pacijenti sa šećernom bolesti imaju sedmogodišnji rizik za razvoj infarkta miokarda od 20,2 %, dok kod onih bez šećerne bolesti isti rizik iznosi 3,5 %. Također, lošiji su ishodi liječenja koronarne bolesti srca kod dijabetičara. (15)

Rizik za razvoj moždanog udara veći je 35 % kod dijabetičara u odnosu na ljude bez dijabetesa. Isto tako, lošiji su ishodi liječenja moždanog udara kod pacijenata s dijabetesom, veći je rizik smrtnog ishoda i invalidnosti. (16)

Različite studije ukazuju da među populacijom starijom od 65 godina, dijabetičari imaju dvostruko veću stopu periferne arterijske bolesti i 2,5 puta veći rizik za intermitentne

klaudikacije. Periferna arterijska bolest povećava rizik od razvoja ishemijske ulceracije za više od 20 % u 10 godina. (17)

### **5.3.2.1. Dijabetičko stopalo**

Dijabetičko stopalo jedna je od najprepoznatljivijih i najčešćih komplikacija šećerne bolesti. U većini slučajeva nastaje zbog kombinacije dijabetičke polineuropatije, smanjenog dotoka krvi zbog ateroskleroze i oslabljenog imunološkog sustava. Dakle, zbog anatomske neuravnoteženosti stopala, nedostatka osjeta boli, ishemije i smanjene mogućnosti zacjeljivanja dolazi do nastanka rana na stopalima koje kasnije prelaze u kronični ulkus.



Slika 3: Dijabetičko stopalo

Izvor: <https://thefootandlegclinic.co.uk/top-tips-look-diabetic-feet/>

Naime, ulkusi dijabetičkog stopala nastaju kod 15 % svih dijabetičara tijekom njihovog života, a čak 15 – 20 % pacijenata s ulkusima biti će podvrgnuto amputaciji.

Liječenje ulkusa dijabetičkog stopala uključuje debridman rane i redistribuciju sile s mjesta ulkusa na šire područje dodira. Također, infekcije treba po mogućnosti spriječiti, a ukoliko se razviju pristupiti agresivnom liječenju. (18)

## **5.4 Glikemijski ciljevi u liječenju šećerne bolesti tipa 2**

Postoji više načina kojima se kontroliraju zadani glikemijski ciljevi u pacijenata. Koriste se HbA1c vrijednosti, kontinuirano mjerenje glukoze (CGM, continuous glucose monitoring), vrijeme GUK-a (glukoze u krvi) u ciljnom rasponu (TIR, time in range) itd.

Preporuka je da se pacijenti s inače stabilnom glikemijom koji ispunjavaju zadane ciljeve liječenja kontroliraju dva puta godišnje, prilikom čega im se mjeri vrijednost HbA1c ili TIR. S druge strane, pacijente kojima je nedavno promijenjena terapija ili ne ispunjavaju zadane glikemijske ciljeve valja kontrolirati svaka tri mjeseca.

Od presudne je važnosti da glikemijski ciljevi zauzimaju jedno od ključnih mjesta u individualnoj terapiji svakog pacijenta te da budu prilagođeni njihovoj dobi i komorbiditetima. Na primjer, sigurna i jednostavna terapija kod malog djeteta ima prednost pred glikemijskom stabilnosti i ispunjavanju glikemijskih ciljeva. Isto tako, liberalnije pristupamo ispunjavanju glikemijskih ciljeva (npr. HbA1c) kod terminalno bolesnih i u slučajevima kada štetnosti liječenja nadilaze benefite. Kod odraslih relativno dobrog zdravstvenog stanja nema potrebe za liberalnim pristupom i glikemijski ciljevi trebaju se održavati u strogim granicama.

Preporuka je da se kao osnovni glikemijski cilj za odrasle osobe (isključujući trudnice) uzima vrijednost HbA1c < 7 % (bez čestih hipoglikemija). Za istu populaciju preporučuje se TIR > 70 %. Prema procjeni liječnika i spremnosti bolesnika kao ciljevi mogu se uzeti i niže vrijednosti glikemije ukoliko neće dolaziti do čestih hipoglikemija i ostalih neželjenih nuspojava. Kod terminalno bolesnih pacijenata preporuka je vrijednost od < 8 %, isto vrijedi za pacijente kod kojih štetnosti liječenja nadmašuju benefite. Česte i značajne hipoglikemije apsolutna su indikacija za podizanje vrijednosti glikemijskih ciljeva.

Više različitih studija pokazalo je da stroži glikemijski ciljevi (npr. HbA1c < 7 %), kada se uvedu rano u tijeku bolesti, smanjuju rizik od mikrovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2. Iste studije zaključile su da nema potrebe za smanjenjem intenziteta terapije ukoliko su postignuti niži glikemijski ciljevi (npr. HbA1c 6 %) jer se tako rizik mikrovaskularnih komplikacija još više smanjuje. (19)

Tablica 2. Preporuke vrijednosti glikemijskih ciljeva za odrasle osobe (19)

<b>Preporuke vrijednosti glikemijskih ciljeva za odrasle osobe (isključujući trudnice)</b>
HbA1c < 7 %
Preprandijalne vrijednosti glukoze u kapilarnoj krvi 4,4 – 7,2 mmol/L
Postprandijalna glukoza u kapilarnoj krvi < 10 mmol/L

## 5.5. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka i serumskih lipida

ASCVD (aterosklerotska kardiovaskularna bolest, engl. atherosclerotic cardiovascular disease), u čiju domenu spadaju koronarna bolest srca, cerebrovaskularne bolesti i periferna arterijska bolest (sve su aterosklerotskog podrijetla) glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta u populaciji dijabetičara. Hipertenzija i dislipidemija česti su komorbiditeti dijabetičara koji boluju od DM tipa 2 i nedvojbeni rizični faktori za razvoj ASCVD-a. Dodatno, šećerna bolest sama po sebi predstavlja rizični faktor za ASCVD. Više studija pokazalo je da se kontrolom rizičnih faktora ateroskleroze, poglavito visokog krvnog tlaka i dislipidemije, usporuje ili prevenira razvoj ASCVD-a u populaciji dijabetičara.

Prema ACC-u (engl. American College of Cardiology) i AHA-u (engl. American Heart Association) hipertenzija je definirana kao sistolički krvni tlak  $> 130$  mmHg, a dijastolički  $> 80$  mmHg, izmjeren ili više puta u dva ili više posjeta liječniku. Pacijenti s krvnim tlakom  $> 180/110$  mogu biti dijagnosticirani već prilikom jednog posjeta. Hipertenzija je česta među populacijom koja boluje od DM tipa 1 i tipa 2, zato bi im valjalo prilikom svakog posjeta liječniku izmjeriti krvni tlak. Također, preporuka je da pacijenti s dijabetesom i hipertenzijom kontroliraju krvni tlak kod kuće kako bi se isključila „hipertenzija bijele kute“, kako bi se otkrile ostale diskrepancije između vrijednosti krvnog tlaka u ambulanti i kod kuće te kako bi se pratio učinak antihipertenzivne terapije.

Ključno je individualizirati ciljne vrijednosti krvnog tlaka za svakog pacijenta sa šećernom bolešću. Kardiovaskularni rizik, nuspojave i mogući antihipertenzivni lijekovi uzimaju se u obzir prilikom određivanja ciljne vrijednosti krvnog tlaka te odluku o liječenju donose pacijent i liječnik zajedno.

Različite randomizirane kliničke studije nesumnjivo pokazuju da liječenje hipertenzije umanjuje rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja i smanjuje mikrovaskularne komplikacije. Međutim, različite velike randomizirane kliničke studije ne ukazuju jednoznačno na ciljnu vrijednost krvnog tlaka u dijabetičara koja bi nesumnjivo smanjila kardiovaskularne rizike u dijabetičara.

Smjernice relevantnih udruženja kao što su ACC, AHA i ESC (engl. European Society of Cardiology) navode ciljne vrijednosti krvnog tlaka u dijabetičara  $< 130/80$  mmHg. Autori smjernica temelje svoje pretpostavke na randomiziranim kontroliranim studijama; npr. SPRINT (engl. Systolic blood pressure intervention trial) i STEP (engl. Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patient) studiji. No, prilikom spuštanja krvnog tlaka često dolazi do neželjenih posljedica, tako da stoji preporuka da se tlak ne spušta ispod vrijednosti  $< 120/80$  mmHg jer tada dolazi do većeg broja nuspojava.

Ciljne vrijednosti serumskih lipida, konkretnije vrijednosti LDL kolesterola koji ima najveći aterogeni potencijal određujemo prema kardiovaskularnom riziku pojedinog pacijenta. Taj isti kardiovaskularni rizik određuje se SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) tablicama za europsku populaciju s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest (Republika Hrvatska spada u zemlje visokog kardiovaskularnog rizika). SCORE tablice određuju rizik za smrtonosni kardiovaskularni incident u narednih 10 godina. Faktori koje uključuju jesu dob, spol, pušački status, sistolički krvni tlak i ukupni kolesterol. Postoje četiri rizične skupine, to su skupina niskog rizika, umjerenog rizika, visokog rizika i vrlo visokog rizika. Pacijenti sa šećernom bolešću sami po sebi ulaze u više kategorije, bilo umjerenog, visokog ili vrlo visokog rizika ovisno o drugim faktorima. Također, terapija dislipidemije temelji se dijelom na vrijednostima lipida a dijelom na kardiovaskularnom riziku. (20)

Za pacijente niskog rizika (SCORE < 1 %) ciljne vrijednosti LDL-a jesu 3 mmol/L, no, u ovu skupinu ne spadaju pacijenti koji imaju bilo koji oblik dijabetesa. Pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 koji su mlađi od 50 godina ili je trajanje njihove bolesti kraće od 10 godina bez dodatnih rizičnih faktora spadaju u skupinu umjerenog rizika (SCORE > 1 % i < 5 %). Njihove ciljne vrijednosti LDL-a jesu 2,6 mmol/L. Skupinu visokog rizika (SCORE > 5 % i < 10 %) čine pacijenti čija šećerna bolest traje 10 ili više godina, oni koji zbog svoje bolesti imaju oštećenja ciljnih organa te oni koji imaju dodatne čimbenike rizika. U tom slučaju ciljne vrijednosti LDL-a još su niže i iznose 1,8 mmol/L. Najniže ciljne vrijednosti LDL-a od 1,4 mmol/L imaju pacijenti vrlo visokog rizika. To su pacijenti s DM tipa 2 koji imaju tri ili više dodatnih velikih rizičnih faktora i oštećenja ciljnih organa. Njihov SCORE iznosi 10 % i više te im je često pridružena ASCVD, obiteljska hiperkolesterolemija, kronična bubrežna bolest (eGFR < 30mL/min) itd. Jedan od razloga zašto su ciljne vrijednosti LDL-a u dijabetičara tako niske je taj što kod njih nalazimo male guste LDL čestice koje imaju još veći aterogeni potencijal. (21)

## **6. Nefarmakološke mjere liječenja šećerne bolesti tipa 2**

Pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba i terapijska edukacija osnovni su principi liječenja šećerne bolesti. Kada osnovni principi ne dovode do adekvatne regulacije bolesti, tek onda pribjegavamo farmakološkom liječenju. Kako bi se postigli zadovoljavajući rezultati u liječenju, bolesnik mora biti valjano informiran o svojoj bolesti te aktivno sudjelovati u terapijskom procesu. U tom kontekstu dolazi do izražaja terapijska edukacija, čija je svrha podučiti bolesnika adekvatnoj regulaciji njegove bolesti kako bi se minimizirale kronične komplikacije. Edukacija pacijenta sa DM tipa 2 može se odvijati u dvije faze. Individualna edukacija provodi se za svakog novootkrivenog bolesnika Pacijente koji već imaju znanja i iskustva vezano uz njihovo stanje valja nadalje kontinuirano educirati

prilikom svake medicinske kontrole, bilo individualno ili grupno. Svrha tih edukacija je da se praktičnim primjerima bolesniku omogući bolje razumijevanje terapije, samokontrole ili da mu se olakša sastavljanje osobnog jelovnika. Kako bismo procijenili kvalitetu edukacije, treba evaluirati bolesnikovo ponašanje, kvalitetu života i metaboličke parametre.

Poduka o prehrani sastavni je dio terapije. Ona dokazano pridonosi boljoj regulaciji glikemije i nižim razinama glikiranog hemoglobina. Posebna pozornost posvećena je kontroli tjelesne mase s obzirom da su prekomjerna tjelesna masa i pretilost vrlo često udruženi s DM tipa 2. Valja naglasiti da je za zdravstvenu dobrobit dovoljan gubitak tjelesne mase već od 5 do 10 %. Svaka edukacija o prehrani mora biti individualno prilagođena uzimajući u obzir značajke pacijenta kao što su dob, obrazovanje, socioekonomski status itd. Sastav prehranbenog plana treba sadržavati energijski unos, broj obroka, sastav nutrijenata, unos vlakana i dodatke prehrani za kraj. Preporučljiv unos ugljikohidrata je 45 – 60 % ukupnog energijskog unosa, a preporučuju se složeni ugljikohidrati te oni niskog glikemijskog indeksa. Konzumni šećer može biti zastupljen s do 10 % energijskog unosa. Preporučljiv unos masti je do 35 %, a bjelančevina 15 – 20 % (kod bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom). Kod unosa masti trebaju prevladavati višestruko nezasićene masne kiseline uz minimalan unos transmasnih kiselina. Sam ritam i broj obroka ovise o terapiji pojedinog pacijenta.

Fizička aktivnost je ključni faktor u sprječavanju kardiovaskularnih komplikacija i terapiji šećerne bolesti. Ima višestruke koristi za pacijenta, kao što su povećanje kardiorespiratornih sposobnosti, smanjenje inzulinske rezistencije, poboljšanje lipidnog profila i održavanje adekvatne tjelesne mase. Također, smanjena je i potreba za oralnim hipoglikemicima i inzulinom kod pacijenata koji pristupaju redovitoj tjelovježbi. Meta-analize i sistematski pregledi pokazuju da režimi vježbanja koji sadrže vježbe snage i aerobne vježbe poboljšavaju glikemijsku kontrolu u bolesnika sa DM tipa 2. Isto tako, umjerenost do visoka razina fizičke aktivnosti i kardiorespiratorna sposobnost povezani su s redukcijom morbiditeta i mortaliteta u pacijenata s DM tipa 1 i tipa 2. Kardiovaskularni i ukupni mortalitet smanjeni su za 39 – 70 % u pacijenata s DM tipa 2 koji imaju srednju do visoku kardiorespiratornu sposobnost u čijoj je podlozi naravno redovita fizička aktivnost. Aerobne vježbe također limitiraju razvoj dijabetičke polineuropatije. Preporuka je 150 minuta tjedno aerobnih vježbi umjerenog intenziteta, kao na primjer žustrije šetnje. Anaerobne vježbe snage preporučuju se dva do tri puta tjedno. One povećavaju snagu, reduciraju masno tkivo i povećavaju metaboličku potrošnju. Međutim, treba biti oprezan kod uključivanja bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom u vježbe koje su intenzivnije od žustrije šetnje. Kod takvih pacijenata treba prvo snimiti EKG i provesti ergometrijsko testiranje. Postoji i problem kod tjelovježbe kasnije tijekom dana koje mogu pridonijeti

nastanku noćnih hipoglikemija, što se može prevenirati manjom dozom prandijalnog ili noćnog inzulina. (22,23)

Provođenje samokontrole glikemije također pridonosi postizanju dobre metaboličke regulacije, utječe na razvoj akutnih i kroničnih komplikacija šećerne bolesti te na kvalitetu života bolesnika. (23)

## **7. Farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2**

ADA i EASD (engl. European Association for the Study of Diabetes, Europska udruga za proučavanje dijabetesa) izdali su izvješće u kojem preporučuju holistički, individualizirani i multifaktorijalni pristup pacijentu, uzimajući u obzir doživotnu prirodu šećerne bolesti tipa 2. Više je individualnih faktora koji utječu na odabir terapije kod pacijenata s DM tipa 2, to su na primjer glikemijski ciljevi, utjecaj na tjelesnu masu, kardioresnalna protekcija, rizik za hipoglikemiju, nuspojave lijeka, pristupačnost i cijena lijeka. Svaku farmakološku intervenciju trebale bi pratiti promjene životnih navika pacijenta, stjecanje vještina samokontrole bolesti, edukacija i podrška te smanjenje kliničke inercije koja bi dovela do diskontinuiteta terapije. Farmakoterapija mora biti vođena prije postavljenim terapijskim ciljevima i treba uzeti u obzir komorbiditete pojedinca

U farmakološkom liječenju DM tipa 2 koriste se oralni hipoglikemici, bilo pojedinačno bilo u kombiniranoj terapiji. Koriste se i injektibilni neinzulinski lijekovi. Za kraj mogu se koristiti i inzulini samostalno ili u kombinaciji s oralnim ili injektibilnim neinzulinskim hipoglikemicima. (24,25)

### **7.1. Oralni hipoglikemici i ostali neinzulinski lijekovi**

Farmakoterapijska intervencija počinje odmah prilikom dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 ako nema kontraindikacija.

U većini novodijagnosticiranih slučajeva farmakoterapiju počinjemo uvođenjem metformina ukoliko nema kontraindikacija. Metformin je učinkovit, siguran i cjenovno pristupačan. Također, smatra se da reducira učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, smrtnost te potiče blago smanjenje tjelesne mase. Djeluje primarno preko mehanizma smanjenja inzulinske rezistencije, zato u odnosu na sulfonilureje ima povoljniji učinak na tjelesnu masu. Dolazi u klasičnom obliku koji se dozira dva puta na dan te u sporootpuštajućem obliku koji se uzima jednom dnevno. Nuspojave metformina najčešće su vezane uz gastrointestinalni sustav u vidu dispepsije, osjećaja napuhnutosti i proljeva. Isto tako, kod visokih razina cirkulirajućeg metformina (zbog bubrežnog zatajenja ili



predoziranja) može doći do rijetke, ali opasne nuspojave, a to je laktička acidoza. Posljedično, metformin je kontraindiciran kod ljudi s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Randomizirano kliničko istraživanje potvrdilo je da metformin uzrokuje deficijenciju vitamina B12 i da posljedično pogoršava simptome neuropatije.

Za liječenje DM tipa 2 možemo koristiti tiazolidindione, gdje pripada i često propisivani pioglitazon. To su potentni lijekovi koji ne uzrokuju hipoglikemije i cjenovno su pristupačni. Međutim, dolaze s nekoliko važnih nuspojava, a to su retencija tekućine i posljedični dobitak na tjelesnoj masi, edemi, veći rizik od frakture kostiju. Zato su kontraindicirani kod kongestivnog zatajenja srca.

Za neke slučajeve indicirani su lijekovi iz skupine sulfonilureja, primjerice gliburid i glimepirid. Ne utječu na bubrežnu funkciju i ne povećavaju kardiovaskularni morbiditet. No, dovode do hipoglikemija i povećanja tjelesne mase.

Ostali hipoglikemici i neinzulinski injektibilni lijekovi (npr. DPP-4 inhibitori, GLP-1 receptor agonisti i SGLT-2 inhibitori ) biti će obrađeni pojedinačno detaljnije u narednim poglavljima

Kod odraslih pacijenata s DM tipa 2 i manifestnom ASCVD, srčanim popuštanjem i kroničnom bubrežnom bolešću (ili visokim rizikom za navedena stanja) u terapiju valja uvesti lijekove koji reduciraju kardiorrenalni rizik. To su SGLT-2 inhibitori i GLP-1 agonisti koje takvim pacijentima valja uvesti neovisno o razini glikemije i korištenju ostalih lijekova kao što je metformin. Prilikom odabira lijeka, treba uzeti u obzir njegovu potentnost za ostvarenje glikemijskih ciljeva. Najveću potentnost za smanjenje glikemije imaju GLP-1 agonisti dulaglutid i semaglutid, GLP-1 i GIP agonist tirzepatide, kombinirana oralna terapija, kombinirana injektibilna terapija i inzulin. Potentniji lijekovi ili kombinirana terapija biti će potrebni kada su razine HbA1c više od 1,5 % iznad glikemijskih ciljeva. Kombinirana terapija treba sadržavati inzulin u slučajevima kada je hiperglikemija izražena (>16,7 mmol/L ili HbA1c > 10 %), kada postoje klasični znakovi hiperglikemije u vidu poliurije i polidipsije te ako postoje znakovi katabolizma (gubitak tjelesne mase, hipertrigliceridemija, ketonemija). Nakon što se izražena hiperglikemija smanji, mogu se umjesto inzulina u kombinacijama koristiti oralni hipoglikemici ili neinzulinski injektibilni lijekovi. Tradicionalne preporuke za kombiniranu terapiju jesu da se na osnovnu terapiju metforminom postepeno dodaju ostali lijekovi kako bi se održala ciljna vrijednost glikemije. Prednost takvog pristupa je što se mogu jasno uočiti pozitivni i negativni učinci lijeka i smanjuje se vjerojatnost nuspojave. Međutim, noviji podaci ukazuju na to da inicijalna kombinirana terapija brže dovodi do postizanja glikemijskih ciljeva i dulji je efekt na održavanje glikemije u ciljnim vrijednostima. Primjer je VERIFY (engl. Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmin For earlY treatment of type 2 diabetes) studija koja je pokazala da je inicijalna

kombinirana terapija superiorna u odnosu na sekvencionalno dodavanje lijekova na početnu terapiju u smislu sporijeg opadanja glikemijske kontrole izvan ciljnih vrijednosti. Preciznije, u navedenoj studiji ispitanici koji su primili inicijalnu kombiniranu terapiju metformina i DPP-4 inhibitora vildagliptina imali su sporije opadanje glikemijske kontrole u odnosu na ispitanike koji su primali samo metformin ili kojima je vildagliptin sekvencionalno dodan na osnovnu terapiju metformina. Naime, treba napomenuti da se rezultati iz prije navedene studije još ne mogu generalizirati na sve oralne hipoglikemike. Procjenjuje se da svaki neinzulinski lijek dodan na osnovnu terapiju metformina smanjuje razinu HbA1c između 0,7-1 %. (24,25)

## **7.2. Inzulinska terapija**

Mnogim bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 u tijeku njihove bolesti potrebna je inzulinska terapija.

Bazalni inzulin samostalno, najprikladnija je inicijalna inzulinska terapija i može se dodati metforminu i ostalim neinzulinskim terapijama. Početna doza procjenjuje se na temelju tjelesne mase (0,1-0,2 jedinica/kg/dan) ili prema razini hiperglikemije. Doza se individualno titrira kroz nekoliko dana ili tjedana. Osnovno djelovanje bazalnog inzulina očituje se u limitiranju glukoneogeneze u jetri i smanjenju hiperglikemija tijekom noći i između obroka. Kontrola glikemije postiže se korištenjem humanog NPH inzulina ili dugodjelujućih inzulinskih analoga.

Dugodjelujući inzulinski analozi (U-100 glargine ili detemir) pokazali su manji rizik za noćne hipoglikemije u odnosu na NPH inzulin.

Iako je korištenje bazalnog inzulina sigurno, kliničare se upozorava na stanje prekomjernog korištenja bazalnog inzulina (engl. overbasalization). Navedeno stanje očituje se velikim varijacijama u razinama glukoze ujutro i navečer te preprandijalno i postprandijalno.

Kako bi postigli glikemijske ciljeve, kod određenih pacijenata s DM tipa 2 potrebno je u terapiju dodati prandijalni inzulin prije obroka. Također, preporučuje se uporaba GLP-1 agonista zajedno s prandijalnim inzulinom kako bi se minimizirala mogućnost hipoglikemije i povećanja tjelesne mase. Inicijalna terapija prandijalnim inzulinom počinje dozom od 4 jedinice ili 10 % vrijednosti količine bazalnog inzulina prije najvećeg obroka tijekom dana. Pacijenti s DM tipa 2 uglavnom imaju veću inzulinsku rezistenciju nego oni s DM tipa 1. Iz toga proizlazi potreba za većim dozama prandijalnog inzulina i manji je rizik hipoglikemije. Doza se titrira prema vrijednostima HbA1c.

Ukoliko su vrijednosti bazalnog inzulina titrirane tako da su vrijednosti glukoze u krvi na tašte uredne, no postoje i dalje povišene vrijednosti HbA1c u obzir dolazi i kombinirana terapija bazalnog inzulina i injektibilnih neinzulinskih lijekova, tj. GLP-1 agonista. Randomizirana klinička studija DUAL VIII (engl. Durability of Insulin Degludec Plus Liraglutide Versus Insulin Glargine U100 as Initial Injectable Therapy in Type 2 Diabetes) pokazala je povoljniji i dugotrajniji učinak na regulaciju glikemije prilikom korištenja kombinacije bazalnog inzulina i GLP-1 agonista u odnosu na samostalne veće doze bazalnog inzulina. (24,25,26)

## **8. Terapija temeljena na inkretinskom sustavu**

Inkretini su hormoni koji imaju utjecaj na regulaciju glukoze u krvi. Izlučuju se u različitim dijelovima tankog i debelog crijeva iz enteroendokrinih stanica, a poticaj za njihovo lučenje je unos hrane. Ugljikohidrati i lipidi najjače stimuliraju sekreciju inkretina. Nakon unosa hrane pojačavaju lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Smatra se da su zaslužni za čak 50 – 70 % izlučenog inzulina nakon unosa hrane i tako pridonose boljoj regulaciji glikemije. Također, smanjuju lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače i nastanak proinflammatoryh citokina. Najrelevantniji inkretini jesu GLP-1 i GIP. Isti inkretini imaju kratko vrijeme poluraspada (1 – 2 minute), tj. brzo se razgrađuju u neaktivne oblike putem DPP-4. Samo oko 25 % aktivnih metabolita inkretina dopiye do gušterače, ostale razgradi DPP-4. (27,28)

Naime, inkretini djeluju i izvan probavnog sustava. Smatra se da GLP-1 djelovanjem na središnji živčani sustav regulira apetit i tjelesnu masu. Isto tako, djeluje i na kardiovaskularni sustav gdje ima kardioprotektivnu ulogu koju ostvaruje povećanim unosom glukoze u srčani mišić, smanjujući vjerojatnost ishemijskog oštećenja i zatajivanja srca. (29)

Sve u svemu, u terapijskom smislu racionalnije je ciljati metabolizam GLP-1 nego GIP-a zato što ima više učinaka u tijelu te su djelomično očuvani njegovi inzulotropni učinci u šećernoj bolesti tipa 2. Smanjuje inzulinsku rezistenciju, smanjuje lučenje glukagona, smanjuje glukoneogenezu u jetri, usporava želučano pražnjenje i tako suprimira osjećaj gladi i unos hrane. (27,28,29)

Terapija temeljena na inkretinskom sustavu sastoji se od:

1. DPP-4 inhibitora
2. Agonista GLP-1 receptora (27)

## 8.1 Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori)

DPP-4 inhibitori su oralni antidijabetici koji inhibiraju enzim DPP-4, koji je inače zaslužan za deaktivaciju brojnih bioloških peptida, uključujući GLP-1 i GIP. Iz toga proizlazi terapijski učinak, poglavito u vidu stimulacije lučenja inzulina iz beta stanica gušterače i smanjenja lučenja glukagona iz alfa stanica gušterače. Dakle, oni podižu razine endogenog GLP-1. Međutim, za razliku od agonista GLP-1 receptora, DPP-4 inhibitori ne djeluju povoljno u smislu smanjenja tjelesne mase jer ne usporavaju pražnjenje želuca i ne potenciraju osjećaj sitosti.

DPP-4 inhibitori predstavljeni su za liječenje šećerne bolesti tipa 2, 2006. godine. Imaju potencijal smanjiti HbA1c za 0,5 do 1 %. Dobrog su sigurnosnog profila i ne uzrokuju hipoglikemije.

U većini slučajeva, DPP-4 inhibitori ne koriste se kao inicijalna terapija za DM tip 2. Najčešće se koriste kada monoterapija metforminom ne postigne željene rezultate, a pacijent nema potrebu za antidijabetičkim lijekovima s kardioprotektivnim učinkom (DPP-4 inhibitori neutralno djeluju na kardiovaskularni sustav). Zamijenili su sulfonilureje kao drugu liniju liječenja. Često dolaze u dualnim fiksnim kombinacijama metformin/DPP-4 inhibitor. U uznapredovalom DM tip 2 mogu se koristiti i trojne kombinacije s metforminom i inzulinom ili s metforminom i SGLT-2 inhibitorom. Međutim, korištenje DPP-4 inhibitora s agonistima GLP-1 receptora je kontraindicirano. Monoterapija DPP-4 inhibitorima moguća je u slučajevima kada se metformin ne podnosi ili je kontraindiciran zbog bubrežnog zatajenja.

DPP-4 inhibitori nazivaju se još i gliptinima. Dostupni za liječenje DM tipa 2 jesu sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin i vildagliptin.

Kao što je već navedeno, DPP-4 inhibitori nemaju utjecaja na tjelesnu masu i ne povećavaju rizik od hipoglikemija. Nuspojave koje su češće jesu nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava i glavobolje te različite gastrointestinalne nuspojave. Neki izvori povezuju DPP-4 inhibitore s nastankom pankreatitisa, zato se treba prekinuti terapija u slučaju razvoja pankreatitisa i kontraindicirano ih je koristiti u pacijenata koji su preboljeli pankreatitis. Zabilježen je i poremećaj funkcije jetre u vidu povišenja razine transaminaza i hepatitisa kod korištenja vildagliptina i alogliptina. U slučaju korištenja navedenih lijekova treba redovito pratiti jetrenu funkciju te istu provjeriti prije započinjanja terapije. Također, za sve navedene lijekove treba prilagoditi dozu u slučaju kronične bubrežne bolesti (osim linagliptina koji se izlučuje preko enterohepatalnog sustava). (30)

## 8.2 Agonisti glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 receptor agonisti)

GLP-1 receptore sadrže različita tkiva kao što su beta stanice gušterače, sluznica želuca, hipotalamus, koža, srce, pluća itd. Kao što je već navedeno, GLP-1 pospješuje sekreciju inzulina, smanjuje sekreciju glukagona, usporava pražnjenje želuca i pospješuje osjećaj sitosti. (31)

U terapiji koriste se sintetski GLP-1 agonisti koji su otporni na razgradnju s DPP-4 i tako ostvaruju dulji poluživot nego prirodni GLP-1. Vežu se za isti GLP-1 receptor, djelujući kao inkretinomimetici i na taj način ostvaruju različite učinke od kojih je regulacija glikemije najrelevantnija. Također, sintetski GLP-1 agonisti dolaze u kratkodjelujućim i dugodjelujućim formama. Kratkodjelujući se primjenjuju jednom ili dva puta na dan, prije obroka. Nasuprot tome, dugodjelujući se primjenjuju jednom dnevno ili jednom tjedno, u bilo koje doba dana i neovisno o obroku. Na duljinu djelovanja utjecaj imaju njihove strukturne razlike, a njihovo doziranje i formulacija (o kojoj ovisi način primjene) utječu na učinkovitost regulacije glikemije, smanjenje tjelesne mase, nuspojave itd. Svi GLP-1 receptor agonisti su visokoučinkoviti u regulaciji glikemije, međutim, pokazalo se da semaglutid primijenjen jednom tjedno supkutano ima najveću učinkovitost. (31, 32)

Na hrvatskom tržištu dostupno je više lijekova iz skupine GLP-1 agonista. Od kratkodjelujućih to su eksenatid i liksisenatid. S druge strane, od dugodjelujućih nalazimo dulaglutid, liraglutid, dugodjelujući eksenatid te semaglutid (nalazi se u formi za supkutane injekcije i za oralnu primjenu). (33)

Agonisti GLP-1 receptora indicirani su za bolesnike s DM tipa 2 koji ni nakon primjene dva oralna antidijabetika ili kombinirane terapije oralnim antidijabeticima i inzulinom ne uspijevaju postići  $HbA1c < 7\%$ , te koji uz to imaju  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $BMI > 28 \text{ kg/m}^2$  i dokazanu kardiovaskularnu bolest (odnosi se samo na semaglutid, liraglutid i dulaglutid). Nakon šest mjeseci liječenja procjenjuje se učinak liječenja. Pozitivnim odgovorom na liječenje smatra se smanjenje  $HbA1c$  za najmanje  $0,5\%$  i/ili gubitak na tjelesnoj masi od  $3\%$ . Liksisenatid i eksenatid indicirani su za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 za postizanje kontrole glikemije u kombinaciji s oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi i/ili bazalnim inzulinom kada ti lijekovi u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije.

Liraglutid je također indiciran i kao dodatak dijeti za kontrolu tjelesne mase u odraslih bolesnika s početnim BMI od  $> 30 \text{ kg/m}^2$  ili  $27 - 30 \text{ kg/m}^2$  (u drugom slučaju mora postojati jedan komorbiditet povezan s prekomjernom tjelesnom masom kao što je predijabetes, DM tip 2, hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu). (34,35)

Agonisti GLP-1 receptora kontraindicirani su u pacijenata s anamnezom pankreatitisa. Postoji sumnja u povezanost hemoragijskog i nehemoragijskog pankreatitisa i upotrebe agonista GLP-1 receptora. Ukoliko postoji sumnja na pankreatitis treba prekinuti njihovu primjenu i više se ne smiju uvoditi u terapiju. Također, preporuka je da se agonisti GLP-1 receptora ne koriste u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Nuspojave koje se najčešće pripisuju korištenju agonista GLP-1 receptora jesu mučnina, povraćanje i proljev. Treba naglasiti da se navedene nuspojave s vremenom smanjuju. Također, česte su i reakcije na mjestu supkutanog injiciranja lijeka (10 %). Liraglutid, eksenatid i albiglutid ne preporučuju se u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom medularnog karcinoma štitnjače ili multiple endokrine neoplazije 2A ili 2B zbog utjecaja na C stanice štitnjače. Korištenje semaglutida se povezuje s povećanjem rizika za razvoj dijabetičke retinopatije. (36)

### **8.3 Utjecaj terapije GLP-1 receptor agonista na kardiovaskularni sustav**

Dugo je poznato da šećernu bolest tipa 2 prati povećan rizik od kardiovaskularnih komplikacija kao što su infarkt miokarda, moždani udar, periferna arterijska bolest itd. Ranije, različiti hipoglikemici bili su odobravani na temelju istraživanja koja su bila fokusirana na regulaciju glikemije. No, budući da su pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 pod povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, za neke hipoglikemike počelo se sumnjati da povećavaju rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Primjer je rosiglitazon, lijek iz skupine tiazolidindiona koji je 2007. godine pobudio sumnje u njegovu sigurnost glede povećanja neželjenih kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularne smrtnosti. Stoga je 2008. godine FDA (engl. Food and drug administration) izdala smjernice farmaceutskoj industriji da istraži rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja kod novih antidijabetika. Tada se fokus istraživanja promijenio s jednostavnog smanjenja HbA1c prema dvostruko slijepim placebo kontroliranim studijama koje su trebale utvrditi utjecaj novih antidijabetika na velike neželjene kardiovaskularne događaje (MACE, engl. major adverse cardiovascular events). Pod akronim MACE spadaju smrt uzrokovana neželjenim kardiovaskularnim događajem, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni ishemijski moždani udar. Dugogodišnja CVOT ispitivanja (engl. cardiovascular outcome trials) pokazala su kardiovaskularnu sigurnost i kardiometaboličke benefite kako GLP-1 receptor agonista, tako i SGLT-2 inhibitora. (37,38)

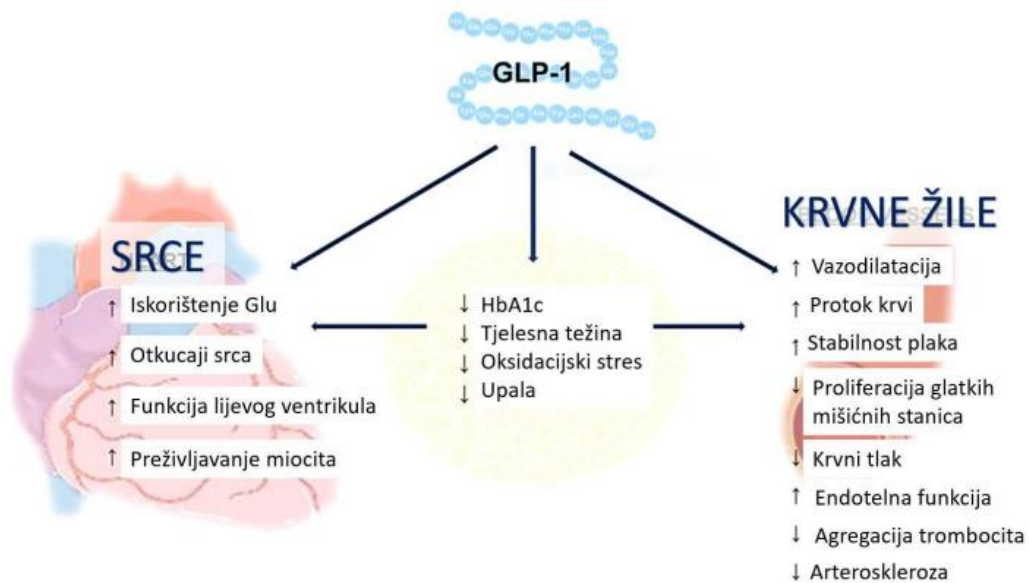
GLP-1 receptor agonisti povezani su sa značajno reduciranim rizikom glede MACE-a. Međutim, za razliku od SGLT-2 inhibitora. S druge strane, podaci s obzirom na učinak

GLP-1 receptor agonista na srčano zatajivanje i kroničnu bubrežnu bolest dosta su ograničeni i često međusobno konfliktni. (39)

Postoji više CVOT ispitivanja koja su potvrdili povoljne kardiometaboličke učinke GLP-1 receptor agonista. LEADER istraživanje iz 2016. godine pokazalo je smanjenje relativnog rizika od 13 % za MACE prilikom korištenja supkutanog liraglutida jednom tjedno kod pacijenata s DM tipa 2 i potvrđenom kardiovaskularnom bolesti u odnosu na placebo. (39,40)

Supkutani semaglutid u istraživanju SUSTAIN-6 pokazao je smanjenje relativnog rizika od MACE od 26 % u pacijenata s DM tipa 2 i potvrđenom kardiovaskularnom bolesti u odnosu na placebo. Međutim, oralni semaglutid nije pokazao značajnu redukciju relativnog rizika glede MACE-a u pacijenata s DM tipa 2 i kardiovaskularnom bolesti u odnosu na placebo. Navedeno je pokazala PIONEER 6 studija iz 2019. godine. Postoji i studija REWIND koja je pokazala da primjenom supkutanog dulaglutida jednom tjedno kod pacijenata s DM tip 2 i kardiovaskularnom bolesti u odnosu na placebo dolazi do smanjenja relativnog rizika od MACE-a za 22 %. Slični podaci da se smanjuje relativni rizik od MACE-a dobiveni su i za albiglutid u studiji HARMONY, no albiglutida nema u slobodnoj prodaji. Dakle, trenutne smjernice podržavaju korištenje liraglutida, dulaglutida i injektibilnog semaglutida za smanjenje neželjenih kardiovaskularnih događaja. (41,42,43,44)

Kao što je već navedeno, podaci o utjecaju agonista GLP-1 receptora na srčano zatajivanje često su konfliktni. Jedino je albiglutid pokazao značajno smanjenje rizika glede srčanog zatajivanja. Štoviše, podaci pokazuju da agonisti GLP-1 receptora mogu dovest do pogoršanja ishoda u pacijenata sa srčanim zatajivanjem i reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF, eng. Heart Failure with reduced Ejection Fraction). Dvije od tri randomizirane studije pokazale su povećan broj neželjenih događaja (uključujući i smrt) kod pacijenata s HFrEF prilikom korištenja agonista GLP-1 receptora. Nažalost, nema randomiziranih ispitivanja koja bi pokazala utjecaj na pacijente sa srčanim zatajivanjem i održanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF, eng. Heart Failure with preserved Ejection Fraction). Smatra se da bi agonisti GLP-1 receptora preko utjecaja na smanjenje tjelesne mase mogli povoljno utjecati na ishode, jer bi se tako smanjio krvni tlak i dijastoličko punjenje. (39,45,46)



Slika 4: Utjecaj GLP-1 na kardiovaskularni sustav (32)

## 8.4 Utjecaj terapije GLP-1 receptor agonista na bubrežnu funkciju

GLP-1 receptor je također eksprimiran u bubrezima, gdje njegova aktivacija smanjuje produkciju kisikovih radikala i posljedično smanjuje oksidacijski stres. Ranije navedena CVOT ispitivanja (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND, PIONEER-6) nisu direktno proučavala utjecaj na bubrežnu funkciju. Međutim, meta-analizom njihovih podataka uočena je značajna redukcija u riziku za makroalbuminuriju, za rast serumskog kreatinina (pada eGFR), za progresiju u završni stadij bubrežne bolesti (ESRD, eng. End stage renal disease) i na kraju za smrt uzrokovanu bubrežnim uzrocima. Svi podaci se odnose na bolesnike sa šećernom bolesti.

Osim smanjenja oksidacijskog stresa, ostali mehanizmi koji bi mogli imati ulogu u povoljnom djelovanju na kroničnu bubrežnu bolest u dijabetičara jesu smanjenje upale i fibroze te indukcija natriureze. Tako se sprječava gubitak podocita te endotelna i mezangijalna disfunkcija. Svakako treba provesti daljnje randomizirane studije utjecaja agonista GLP-1 receptora na bubrežnu funkciju. (39)



## 8.5 Utjecaj terapije GLP-1 receptor agonista na smanjenje tjelesne težine

Kao što je poznato, pretilost je česti komorbiditet DM tipa 2 s učestalosti od oko 85 % među populacijom koja boluje od DM tipa 2. Do 2025. godine više od 300 milijuna ljudi imat će udružen DM tipa 2 s pretilošću. Ponekad ta dva patološka stanje nije moguće odvojiti jedan od drugoga, zato su neki istraživači skovali termin „diabesity“ koji bi se trebao liječiti kao jedan entitet. Redukcija tjelesne mase igra značajnu ulogu u liječenju DM tipa 2 jer dokazano reducira morbiditet i mortalitet u tih bolesnika. Gubitak tjelesne mase od 5 – 10 % ne samo da poboljšava regulaciju glikemije nego i smanjuje kardiovaskularni rizik u pacijenata s DM tipa 2, poglavito utječući na hipertenziju i dislipidemiju. Izraženiji gubitak tjelesne mase od 15 % i više, povezan je sa smanjenim mortalitetom te drugim kliničkim benefitima kao što je poboljšanje opstruktivne apneje u snu i nealkoholnog steatohepatitisa.

Kao što je već navedeno, GLP-1 pospješuje osjećaj sitosti i punoće, smanjuje apetit i posljedično unos hrane, bilo da se radi o pacijentima s DM tip 2 ili zdravim osobama. Usporava pražnjenje želuca i djeluje na osjećaj sitosti u centralnom živčanom sustavu (hipotalamus). Tako je GLP-1 fiziološki regulator apetita i kalorijskog unosa koji djeluje centralnim i perifernim mehanizmima.

Postoji više studija koje su proučavale učinak agonista GLP-1 receptor na tjelesnu masu. Uspoređivale su utjecaj viših doza agonista GLP-1 receptora koji se koriste za mršavljenje i nižih doza koje su u upotrebi za regulaciju glikemije u šećernoj bolesti tipa 2. Studija SCALE dijabetes, proučavala je učinak liraglutida u dozama od 1,8 i 3,0 (doza za mršavljenje) miligrama dnevno u odnosu na placebo. Tjelesna masa smanjila se prosječno za 4,7 % kod manje doze i 6,4 % kod veće doze liraglutida. Učinak semaglutida u dozama od 1 i 2,4 mg tjedno proučavala je studija STEP-2. Kod manje doze semaglutida došlo je do smanjenja tjelesne mase za prosječno 7 %, a kod veće za 9,6 %. AWARD-11 studija proučavala je učinak dulaglutida u dozi od 3,0 i 4,5 mg tjedno. Rezultat je bio smanjenje tjelesne mase za prosječno 4 kg za manju dozu i 4,7 kg za veću dozu. Sva tri istraživanja bila su placebo kontrolirana. Važno je za naglasiti da su veće doze ispitivanih agonista GLP-1 receptora rezultirale samo skromnim smanjenjem HbA1c u odnosu na manje doze istih lijekova. Zaključak je da veće doze agonista GLP-1 receptora rezultiraju snažnijom redukcijom tjelesne mase. (36,48,48)

Liraglutid je FDA tako već 2015. godine odobrila za kronično smanjenje tjelesne mase u pacijenata s prekomjernom tjelesnom masom ( BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> ) ili s pretilošću ( BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> ) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom masom kao

što su DM tip 2, hipertenzija ili hiperkolesterolemija). Naravno, u kombinaciji s dijetom koja uključuje kalorijski deficit i povišenu razinu tjelesne aktivnosti. 2021. godine je FDA odobrila semaglutid za istu indikaciju. (47,48)

## 8.6 Protuupalni i ostali učinci

Zadnjih godina vlada veliki interes za istraživanjem pleiotropnih učinaka agonista GLP-1 receptora. Uz efekte na regulaciju glikemije novi podaci iz različitih istraživanja ukazuju i na antiinflamatorne učinke koji se najviše očituju u kroničnim inflamatornim bolestima kao što su ateroskleroza, DM tip 1 i 2, neurodegenerativne bolesti, nealkoholni steatohepatitis, dijabetička neuropatija, astma i psorijaza. Antiinflamatorna svojstva potvrđena su u brojnim in vitro i prekliničkim studijama, gdje je pokazano imunomodulirajuće djelovanje agonista GLP-1 receptora. Dokazano je da se receptor za GLP-1 nalazi na različitim stanicama imunskog sustava, kao što su T i B limfociti, NK T stanice, neutrofilii, eozinofili, monociti itd. Naime, eksenatid i eksendin, dva agonista GLP-1 receptora, djeluju tako da u makrofazima suprimiraju lučenje proupalnih citokina, kao što su na primjer IL-17, IL-6, IFN- $\gamma$  i TNF- $\beta$ .

Studija LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in NASH) pokazala je povoljan učinak liraglutida na nealkoholni steatohepatitis, gdje je došlo do rezolucije bolesti bez progresije fibroze. Druge studije ispitivale su učinak semaglutida i eksenatida te su rezultati bili slični. Uglavnom, budući da hepatociti nemaju izražene receptore za GLP-1, smatra se da je do povoljnih učinaka došlo zbog generalnog smanjenja inzulinske rezistencije, redukcije tjelesne mase i protuupalnih učinaka.

Pacijenti s Parkinsonovom bolesti također bi mogli imati koristi od GLP-1 agonista. Budući da je upala prepoznata kao ključan čimbenik u Parkinsonovoj bolesti, mogu se iskoristiti protuupalni učinci GLP-1 agonista koji prolaze krvno moždanu barijeru. Primjer je studija koja je pokazala da se incidencija Parkinsonove bolesti razlikuje kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 ovisno o tome koju su terapiju uzimali. Tako je prevalencija Parkinsonove bolesti u pacijenata koji su primali terapiju temeljenu na inkretinskom sustavu (DPP-4 inhibitori ili GLP-1 agonisti) bila 36-60 % manja nego kod pacijenata na drugim oralnim antidijabeticima.

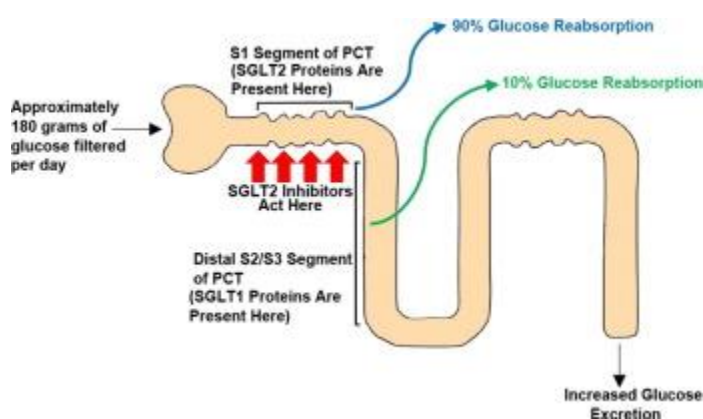
Neuroprotektivni potencijali GLP-1 agonista mogu se iskoristiti u Alzheimerovoj bolesti, gdje su pokazali da smanjuju razinu patoloških markera, smanjuju aktivaciju mikroglije i pospješuju memorijske procese. Sam DM tipa 2 smatra se rizičnim faktorom za

Alzheimerovu bolest, s obzirom da je oslabljena signalizacija inzulina, dolazi do upale i odlaganja plakova te čvorića. (47)

## 9. Inhibitori kotransportera natrij-glukoza 2 (SGLT-2 inhibitori)

Inhibitori kotransportera natrij - glukoza 2 ili često nazivani terminom gliflozini, skupina su lijekova koji inhibiraju SGLT-2 protein u nefronu bubrega. Širok spektar kardiorrenalnih benefita povezan s ovim lijekovima potaknuo je istraživače na detaljno proučavanje mehanizma njihovog djelovanja kako bi se utvrdile sve mogućnosti njihove terapijske primjene.

Identificirano je 6 izoformi kotransportera natrija i glukoze u ljudskom tijelu. SGLT-1 i SGLT-2 jesu najvažnije izoforme. SGLT-1 izoforma nalazi se predominantno u tankom crijevu, njezina inhibicija rezultira usporenom apsorpcijom glukoze i smanjenom postprandijalnom glikemijom. Također, istu izoformu možemo naći u krajnjem dijelu proksimalnog tubula u bubregu gdje je zaslužna za 10 % bubrežne reapsorpcije glukoze. S druge strane, SGLT-2 izoforma nalazi se u početnom dijelu proksimalnog tubula u bubregu i zaslužna je za 90 % renalne reapsorpcije filtrirane glukoze. Naime, SGLT-2 je djeluje kotransporter koji dopušta glukozi ulazak u renalne tubularne stanice nasuprot koncentracijskom gradijentu, tako što ulazi zajedno s natrijem niz njegov koncentracijski gradijent kojeg s druge strane stanice održava natrij/kalij crpka. Glukoza nakon toga ulazi u sistemsku cirkulaciju niz svoj koncentracijski gradijent. (49)



Slika 5: Mjesto djelovanja SGLT-2 inhibitora

Izvor: European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 93, 10 October 2016, Pages 244 – 252, dostupno na <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098716303141>

Budući da je broj SGLT-2 receptora signifikantno povišen u proksimalnom tubulu pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, SGLT-2 inhibitori specifično su razvijeni kako bi inhibirali iste kotrasportere u bubregu. Do danas američki FDA odobrio je pet različitih SGLT-2 inhibitora, a to su empagliflozin, ertugliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin (prvi odobren 2013. godine) i bexagliflozin.

S obzirom da je SGLT-2 kotransporter, njegova inhibicija dovodi i do smanjene reapsorpcije natrija i posljedične povećane natriureze, što povoljno djeluje na hemodinamiku određenih skupina pacijenata. Smanjena reapsorpcija natrija praćena je smanjenom reapsorpcijom vode, što dovodi do diuretskog učinka i redukcije volumena cirkulirajuće plazme. Posljedično dolazi do smanjenog predopterećenja i postopterećenja srca te do smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, a bez popratnog povećanja srčane frekvencije. Do povećanja frekvencije ne dolazi jer je povećan hematokrit i očuvana je sposobnost prijenosa kisika. Povećani hematokrit posljedica je smanjenog volumena plazme, ali i smatra se da sami SGLT-2 inhibitori potiču lučenje eritropoetina iz bubrega. Na taj način se objašnjava smanjenje morbiditeta kod pacijenata sa srčanim zatajenjem, bez obzira na prisutnost dijabetesa.

SGLT-2 inhibitori povoljno djeluju na srce i preko drugog mehanizma. Naime, povećana glukozurija dovodi do metaboličkog preusmjerenja prema oksidaciji slobodnih masnih kiselina. Posljedično, povećana potrošnja beta-hidroksibutirata u srčanom mišiću dovodi do optimizacije mitohondrijske funkcije kardiomiocita i poboljšanja srčane funkcije. (50, 51)

Poznato je i da SGLT-2 inhibitori usporavaju progresiju kronične bubrežne bolesti i smanjuju mortalitet od istog stanja, neovisno o da li pacijent boluje od šećerne bolesti. Do tog učinka dolazi indirektno, translacijom povoljnih učinaka na kardiovaskularni sustav, ali i direktnim učinkom na intrarenalnu hemodinamiku. Naime, smanjeno predopterećenje i njihov diuretski učinak ipak ne aktivira renin – angiotenzin – aldosteronski sustav, tako da ne dolazi do povećanja intraglomerularnog tlaka. Isto tako, povišena koncentracija natrija u tubularnoj tekućini vjerojatno djeluje putem tubuloglomerularnog feedback-a na eferentnu arteriolu u kojoj potiče vazodilataciju. Putem navedenih načina SGLT-2 inhibitori djeluju nefroprotektivno. (49)

Svi odobreni SGLT-2 inhibitori u RH uzimaju se per os. Također, često dolaze u fiksnoj kombinaciji s metforminom, npr. Synjardy (empagliflozin/metformin).

Genitalne gljivične infekcije jesu najčešća nuspojava korištenja SGLT-2 inhibitora, kao posljedica pojačane glukozurije, javljaju se nešto češće u ženske populacije, neovisno o kojem se specifičnom SGLT-2 inhibitoru radi. Također, česte su infekcije mokraćnog

sustava, pojačana diureza, vaginalni pruritus, žeđanje te nazofaringitis kod dapagliflozina. Od rjeđih ali opasnih nuspojava valja spomenuti ketoacidozu.

Dijaliza je kontraindikacija za korištenje bilo kojeg SGLT-2 inhibitora. Također, reakcije hipersenzitivnosti kao anafilaksija i angioedem jesu apsolutne kontraindikacije za primjenu SGLT-2 inhibitora. (52)

### **9.1. Utjecaj terapije SGLT-2 inhibitora na kardiovaskularni sustav**

Od 2015. godine četiri SGLT-2 inhibitora proučavana su u sklopu dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja. Bila su to klasična CVOT ispitivanja kako bi se utvrdila kardiovaskularna sigurnost kanagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina i ertugliflozina.

2015. godine rezultati EMPA-REG OUTCOME (engl. The empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) studije pokazali su smanjenje relativnog rizika od 14 % za MACE kod pacijenata s DM tip 2 koji su dobivali empagliflozin u odnosu na placebo. Svih 7.020 ispitanika iz istraživanja imalo je utvrđenu kardiovaskularnu bolest te su empagliflozin primali povrh svoje temeljne terapije za regulaciju glikemije. (53)

Studija CANVAS (engl. The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) proučavala je utjecaj kanagliflozina kod 10.142 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 te su ispitanici morali imati utvrđenu kardiovaskularnu bolest ili barem dva rizična faktora za kardiovaskularnu bolest. Kanagliflozin pokazao je smanjenje relativnog rizika od 14 % za MACE u odnosu na placebo. Ispitanici su za vrijeme ispitivanja uzimali i svoju temeljnu terapiju za regulaciju glikemije. (54)

Učinak dapagliflozina ispitivan je u DECLARE-TIMI 58 (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) studiji iz 2018. godine. Sudjelovalo je 17.160 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 i utvrđenom kardiovaskularnom bolesti ili multiplim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima. Rezultati su pokazali da dapagliflozin ne snižava signifikantno rizik za MACE u odnosu na placebo. Međutim, u ovom istraživanju proučavao se i učinak dapagliflozina na srčano zatajivanje, prilikom čega je isti lijek pokazao vrlo povoljne učinke. Utjecaj SGLT-2 inhibitora na srčano zatajivanje detaljnije je opisan kasnije. (55)

Isto tako, SGLT-2 inhibitor koji nije pokazao signifikantnu redukciju rizika za MACE je ertugliflozin. Studija koja je to pokazala 2020. godine nazvana je VERTIS CV (eng. The Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes). Sudjelovalo je

8.246 ispitanika s DM tipa 2 i utvrđenom kardiovaskularnom bolesti koji su povrh ertugliflozina primali i svoju temeljnu terapiju za regulaciju glikemije. (56)

Naime, treba naglasiti da dapagliflozin i ertugliflozin nisu pokazali inferiornost što se tiče rizika za MACE u odnosu na antidijabetike koji su bili korišteni kao temeljna terapija za regulaciju glikemije kod ispitanika. (55,56)

Kao što je već navedeno, FDA je 2008. godine izdao smjernice za farmaceutske industriju da procijeni MACE ishode prilikom ispitivanja novih antidijabetika. Međutim, smjernice nisu sadržavale preporuke za uključivanje pacijenata sa srčanim zatajenjem ni s povezanim ishodima kao što je HHF (eng. Hospitalizations for Heart Failure). Bez obzira na to, sponzori istraživanja počeli su samoinicijativno tražiti da se kao sekundarni ishod istraži HHF. Neočekivano, dokazi sakupljeni iz prve generacije istraživanja SGLT-2 inhibitora pokazali su da navedeni lijekovi imaju konzistentniji i intenzivniji učinak na prevenciju neželjenih događaja povezanih sa srčanim zatajenjem u odnosu na MACE, koji je primarno povezan s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti. Također, SGLT-2 inhibitori pokazali su povoljan učinak na bubrežne ishode. (57)

Naknadnom analizom studija EMPA-REG OUTCOME (proučavala empagliflozin) i CANVAS (proučavala kanagliflozin) otkrivena je redukcija relativnog rizika za HHF od 35 % za prvu i 33 % za drugu studiju. Zbog povoljnih sekundarnih ishoda koji su pronađeni u prije navedenim studijama, studija DECLARE-TIMI 58 (proučavala dapagliflozin) formalno je navela kao cilj istraživanja odrediti HHF i kardiovaskularni mortalitet. Ista studija pokazala je redukciju relativnog rizika od 27 %. Međutim, važno je napomenuti da je u tim studijama prevalencija srčanog zatajivanja bila relativno niska, svega 10 – 14 %. Isto tako, oblik i intenzitet srčanog zatajivanja, kao i povezana terapija bili su minimalno opisani. Iz toga je proizašao zaključak da je učinak SGLT-2 inhibitora bio primarno u prevenciji novonastalog srčanog zatajivanja i povezanih hospitalizacija. (53,54,55)

Zbog navedenih manjkavosti, provedena je druga generacija istraživanja učinka SGLT-2 inhibitora u kojima su kao primarni ishodi proučavani HHF i kardiovaskularni mortalitet. Istraživanje DAPA – HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) iz 2019. godine ispitalo je učinak dapagliflozina (u odnosu na placebo) na 4.744 ispitanika sa HFrHF (EF < 40 %) ili NYHA II, III i IV. Dapagliflozin je pokazao redukciju relativnog rizika od 26 % za HHF i kardiovaskularni mortalitet. Ispitanici su uz dapagliflozin uzimali i svoju temeljnu terapiju za srčano zatajenje ili DM. Važno je za naglasiti da je dapagliflozin imao vrlo sličan učinak na srčano zatajenje u podgrupama koje su imale DM tip 2 (42 %) i koje nisu. (58)

EMPEROR-Reduced studija iz 2020. godine proučavala je učinak empagliflozina i bila je strukturirana na jednak način. Nakon praćenja od 1,3 godine empagliflozin je u odnosu na placebo pokazao smanjenje relativnog rizika od 25 % za HHF i kardiovaskularni mortalitet. Ponovno je učinak SGLT-2 inhibitora na srčano zatajenje bio neovisan o prisutnosti DM tipa 2 ( 50 % ispitanika imalo ga je kao komorbiditet). (59)

U 2020. godini provedeno je istraživanje koje je pratilo učinak sotagliflozina (SGLT1/2 inhibitor) kod pacijenata sa HFrEF (EF < 50 %) ili HFpEF (EF > 50 %), povišenim NT pro-BNP-om i koji su bili nedavno hospitalizirani zbog pogoršanja srčanog zatajenja. Nakon kraćeg praćenja od predviđenog zbog izbijanja COVID-19 pandemije, sotagliflozin pokazao je redukciju relativnog rizika za 33 % od HHF, kardiovaskularne smrti i hitnih hospitalizacija zbog srčanog zatajenja. Do redukcije relativnog rizika došlo je u skupini s HFrEF i s HFpEF. (60)

FDA je 2020. godine odobrio dapagliflozin za liječenje HFrEF u odraslih s ili bez prisutnosti šećerne bolesti tipa 2. Bilo je to prvi puta da je lijek primarno razvijen za dijabetes dobio indicaciju za liječenje srčanog zatajenja čak i kod pacijenata bez šećerne bolesti. (58)

## **9.2 Utjecaj terapije SGLT-2 inhibitora na bubrežnu funkciju**

Budući da je dijabetes dokazano rizičan čimbenik za razvoj kronične bubrežne bolesti i ESRD, sponzori CVOT istraživanja SGLT-2 inhibitora uključili su bubrežne ishode kao sekundarni cilj istraživanja. SGLT-2 inhibitori djeluju na razini bubrežnih tubula, prema tome, jako uznapredovala bubrežna bolest može znatno utjecati na farmakodinamiku samog lijeka. Zato je bilo važno postaviti adekvatne kriterije uključenja i isključenja bolesnika na temelju njihove početne razine bubrežne bolesti. Ukupni rezultati istraživanja pokazali su konzistentniji i jači učinak na prevenciju velikih nepovoljnih bubrežnih događaja (MARE, engl. major adverse renal events) u odnosu na MACE (slično kako je bio jači učinak na srčano zatajenje u odnosu na MACE). (61)

U istraživanjima koja su kao primarni cilj imala odredit MACE ishode, ali su kao sekundarni cilj imala renalne ishode, MARE je većinom bio definiran određenom razinom eGFR-a, udvostručenjem serumskog kreatinina, uvođenjem RRT (eng. Renal Replacement Therapy) ili smrću uzrokovanom zatajenjem bubrega. Primjeri istraživanja učinka SGLT-2 inhibitora, gdje su bubrežni ishodi bili sekundarni ciljevi jesu EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DEACLEAR-TIMI 58. Istraživanje EMPA-REG OUTCOME pokazalo je redukciju relativnog rizika za 46 % od MARE. Isto tako, CANVAS i DECLAR-TIMI 58 istraživanje pokazali su smanjenje relativnog rizika od 40 % za MARE. Međutim, unatoč ohrabrujućim rezultatima tih istraživanja, potrebno je naglasiti da su ona primarno

regrutirala ispitanike s kardiovaskularnim bolestima i rizicima s relativno niskim rizikom za bubrežno zatajenje. Također, problematične su bile i razlike u definiciji MARE među različitim istraživanjima. Stoga, ta istraživanja nisu bila u mogućnosti nedvosmisleno dokazati renalne benefite SGLT-2 inhibitora. (61)

Provedena je druga generacija ispitivanja SGLT-2 inhibitora, u kojima je napravljeno detaljno i strukturirano ispitivanje na pacijentima sa kroničnom bubrežnom bolešću. Također, MACE ishodi zamijenjeni su primarnim MARCE (eng. Major Adverse Renal and Cardiovascular Events) ishodima. MARCE najčešće obuhvaća ESRD te smrt zbog bubrežne ili kardiovaskularne bolesti. Rezultati istraživanja bili su vrlo impresivni. Potvrdili su pretpostavke da SGLT-2 inhibitori poboljšavaju bubrežne ishode u kroničnoj bubrežnoj bolesti čak i kad dijabetes nije prisutan. Stoga je dapagliflozin već dobio službenu indikaciju za liječenje albuminurije u kroničnoj bubrežnoj bolesti čak i kad dijabetes nije prisutan. Prvi je to puta nakon 2001. godine kada su inhibitori RAAS sustava (prvenstveno ACE inhibitori) okarakterizirani kao nefroprotektivni, da je ta karakteristika pripala i jednom drugom lijeku. (61)

Istraživanje DAPA – CKD (eng. Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) iz 2020. godine proučavalo je učinak dapagliflozina u odnosu na placebo kod 4.304 pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću koji su kao temeljnu terapiju imali RAAS inhibitor. Pokazalo se da dapagliflozin smanjuje relativni rizik od MARCE ishoda za 39 % u odnosu na placebo. Također, učinak je neovisan o prisutnosti DM tipa 2 kod ispitanika. (62)

Kanagliflozin ispitivan je u odnosu na placebo u istraživanju CREDENCE (eng. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy). Svi pacijenti imali su DM tip 2 i kroničnu bubrežnu bolest te su primali temeljnu terapiju blokatora RAAS sustava. Rezultati su bili vrlo ohrabrujući, kanagliflozin je pokazao redukciju relativnog rizika za 30 % od MARCE ishoda. (63)

### **9.3 Utjecaj terapije SGLT-2 inhibitora na smanjenje tjelesne težine**

SGLT-2 inhibitori pokazali su konzistentan učinak u smanjenju tjelesne mase kod pacijenata s DM tip 2 bez obzira da li se radilo o kombiniranoj terapiji ili monoterapiji. Također, SGLT-2 inhibitori predstavljaju učinkovitu terapiju za smanjenje tjelesne mase kod pretilih pacijenata bez DM tip 2. Budući da pospješuju ekskreciju glukoze putem urina, uzrokuju i gubitak potencijalnih kalorija za metabolizam oponašajući pritom smanjeni



kalorijski unos (mimikrija restrikcije kalorijskog unosa). Dakle, smanjuju glikemiju mehanizmom neovisnim o inzulinu i tako nemaju rizik za hipoglikemiju. Jedan od kratkoročnih mehanizama gubitka tjelesne mase je i osmotska diureza.

Mogu uzrokovati dnevni gubitak glukoze putem urina od 60 do 100 g. Dolazi do stanja sličnog postu, prilikom čega dolazi do pojačane lipolize, oksidacije masnih kiselina, ketogenze i tako do gubitka zaliha tjelesne masti. Međutim, nakon određenog vremena dolazi do smanjenja intenziteta mršavljenja zbog kompenzatornog povećanja kalorijskog unosa, tj. povećanja apetita. Na taj način objašnjava se diskrepancija između očekivanog smanjenja tjelesne mase na temelju kalorijske vrijednosti izgubljene glukoze urinom i realnog smanjenja tjelesne mase. Ipak, pokazalo se da povećani apetit može biti adekvatno suprimiran kombiniranom terapijom SGLT-2 inhibitora s agonistima GLP-1 receptora ili fenterminom. Fentermin je stimulans središnjeg živčanog sustava koji suprimira apetit.

Jedan od načina na koji SGLT-2 inhibitori samolimitiraju smanjenje glikemije (smanjuju GUK na tašte za 2,0 – 1,1, mmol/L) jest poticanjem glukoneogeneze u jetri i poticanjem sekrecije glukagona. (64,65,66)

## 9.4 Protuupalni i ostali učinci

Povoljan utjecaj na kardiovaskularni sustav SGLT-2 inhibitori ostvaruju djelomično i usporavanjem progresije ateroskleroze, tako što djeluju protuupalno. Istraživanja su pokazala da se modulacijom upalnog odgovora prevenira nastanak ateroskleroze i njezine komplikacije.

Neke studije pokazale su poboljšanje inflamatornog statusa u ispitanika s DM tip 2 neovisno o regulaciji glikemije. Eksperimentalni dokazi pokazali su da SGLT-2 inhibitori reduciraju ekspresiju cirkulirajućih upalnih molekula kao što su IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ICAM-1, MCP-1 itd.

Jedna randomizirana prospektivna studija pratila na učinak empagliflozina na pacijentima s dijabetesom, prilikom čega je došlo do signifikantne redukcije upalnog parametra CRP-a u odnosu na početne vrijednosti i placebo. (67)

Utjecaj SGLT-2 inhibitora na lipidni profil ostaje kontroverzan. Meta-analiza i sistematski pregled 48 randomiziranih istraživanja zaključili su da SGLT-2 inhibitori signifikantno povećavaju razinu ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, non-HDL-kolesterola i HDL-kolesterola. S druge strane, smanjuju razine triglicerida. Paradoks da SGLT-2 inhibitori smanjuju kardiovaskularni mortalitet i morbiditet, a povisuju razinu LDL kolesterola, može

se objasniti na temelju različitih skupina LDL-a. Naime, male guste LDL čestice (sd LDL, eng. small dense LDL) primarno su zaslužne za aterogenezu i povećanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. S druge strane, kako su istraživanja pokazala, SGLT-2 inhibitori primarno povećavaju razinu velikih LDL čestica (lb LDL, eng. large bouyant LDL) koje nisu u tolikoj mjeri zaslužne za aterogenezu. (68)

Nekoliko randomiziranih istraživanja i kohortnih studija proučavalo je učinak SGLT-2 inhibitora kod bolesti jetre, konkretnije NAFLD-a (eng. non alcoholic fatty liver disease). Studije su konzistentno pokazale signifikantnu redukciju u jetrenim enzimima AST-u, ALT-u i GGT-u u odnosu na početne vrijednosti. Također, došlo je do poboljšanja radioloških markera steatoze jetre. Magnetska rezonanca pokazala je smanjenje masti u jetri za 3 do 10 % tijekom 3 do 12 mjeseci. (69)

EMPACT-MI studija nastoji istražiti da li SGLT-2 inhibitori dovode do smanjenja remodelacije ventrikula nakon akutnog infarkta miokarda. Smatra se da bi tako mogli usporiti progresiju ventrikularne disfunkcije koja svakako povećava mortalitet. (70)

## **10. Nove smjernice u liječenju šećerne bolesti tipa 2**

Pleiotropni kardiometabolički učinci SGLT-2 inhibitora i agonista GLP-1 receptora toliko su pozitivno prihvaćeni u medicinskoj zajednici da su doveli do revizije fundamentalnih terapijskih protokola u bolesnika s dijabetesom, kardiovaskularnim i bubrežnim bolestima. Do revizije je došlo u različitim internacionalnim smjernicama koje trenutno preporučuju SGLT-2 inhibitore i agoniste GLP-1 receptora kao prvu liniju terapije zajedno s metforminom ili samostalno neovisno da li je potrebna regulacija glikemije.

Od 2020. godine ACC preporučuje inicijaciju terapije SGLT-2 inhibitorima ili agonistima GLP-1 receptora kod pacijenata s ASCVD ili visokim kardiovaskularnim rizikom. SGLT-2 inhibitori preferiraju se kod pacijenata sa srčanim zatajenjem i dijabetičkom nefropatijom s eGFR > 30 mL/min. Nema potrebe za kombiniranjem ovih lijekova s metforminom za kardioprotekciju. Međutim, metformin se može dodati za regulaciju glikemije ukoliko je potrebno.

Također, 2020. godine su AACE (eng. American Association of Clinical Endocrinologists) i ACE (eng. American College of Endocrinology) konsenzusom izdali preporuku da se svim pacijentima s ASCVD ili visokim kardiovaskularnim rizikom uvedu SGLT-2 inhibitor ili agonist GLP-1 receptora neovisno o regulaciji glikemije. Dodatno, metformin je uvijek potreban kod potrebe za regulacijom glikemije, međutim nije za kardioprotekciju.

Preporuke ADA-e i EASD-a nešto su drugačije. Naime, oni preporučuju da se nakon temeljne terapije metforminom (u slučaju da je dijabetes komorbiditet) kod bolesnika s predominantno ASCVD uvedu agonisti GLP-1 receptora, dok se kod bolesnika s predominantno srčanim zatajenjem (pogotovo kod HRrEF s EF < 45 %) ili kroničnom bubrežnom bolešću (eGFR 30-60) uvedu SGLT-2 inhibitori.

S druge strane, ESC (eng. European Society of Cardiology) dalo je preporuku da se agonisti GLP-1 receptora ili SGLT-2 inhibitori mogu koristiti kao monoterapija u prvoj liniji liječenja kod pacijenata s DM tip 2 i ASCVD ili visokim kardiovaskularnim rizikom. Ovdje se posebno ističu empagliflozin i liraglutid.

Jedan od ciljeva novih smjernica jest da se SGLT-2 inhibitori i agonisti GLP-1 receptora češće propisuju, budući da je njihovo propisivanje izvan područja endokrinologije relativno nisko, kako pokazuju neke retrospektivne studije. Poglavitito se nastoji povećati propisivanje navedenih lijekova od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite, kardiologa i nefrologa. (39)

## 11. Zaključak

Šećerna bolest je kompleksni metabolički poremećaj kojeg karakterizira kronično povišena razina glukoze koja posljedično dovodi do različitih patofizioloških poremećaja na razini cijelog organizma. Makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije nastale zbog neadekvatne glukoregulacije, ali i drugih pridruženih kardiovaskularnih čimbenika rizika, predstavljaju temeljni razlog morbiditeta i mortaliteta dijabetičara. Stoga je uz regulaciju glikemije važno regulirati i pridruženi kardiovaskularni rizik. Za regulaciju kardiovaskularnog rizika dijabetičarima se propisuju ACE inhibitori (koji ujedno djeluju i nefroprotektivno) i statini. Međutim, relevantne kardiovaskularne studije na SGLT-2 inhibitorima i agonistima GLP-1 receptora pokazale su da ti lijekovi osim bolje regulacije glikemije i smanjenja tjelesne mase, signifikantno reduciraju rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Prva objavljena relevantna studija za utjecaj SGLT-2 inhibitora (empaglifozina) na neželjene kardiovaskularne događaje bila je EMPA – REG OUTCOME iz 2015. godine, dok LEADER predstavlja prvu studiju s agonistom GLP-1 receptora (liraglutidom) koja je također nedvojbeno pokazala smanjenje neželjenih kardiovaskularnih događaja. Uslijedile su slične studije koje su također ukazale na kardioprotektivno djelovanje agonista GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitora. Dakle, iz većeg broja studija koje su proučavale MACE ishode i ishode povezane sa srčanim zatajivanjem proizašle su nove smjernice (izdane od

strane različitih udruženja kao npr. ADA, ACC, AACE, EASD itd.) koje ukazuju na važnost ranog uvođenja kardioprotektivne terapije u vidu SGLT-2 inhibitora i agonista GLP-1 receptora kod bolesnika sa visokim kardiovaskularnim rizikom ili prisutnom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću.

Osim povoljnog utjecaja na kardiovaskularni sustav ovi lijekovi (poglavito SGLT-2 inhibitori) usporavaju razvoj i progresiju dijabetičke nefropatije za koju je važno naglasiti da i dalje predstavlja najvažniji uzrok kronične bubrežne bolesti te posljedične potrebe za dijalizom i transplantacijom bubrega. Štoviše, smatra se da SGLT-2 inhibitori djeluju nefroprotektivno u dijabetičara, što možemo smatrati uistinu velikim i korisnim otkrićem, budući da je do sad takva karakteristika bila pripisivana jedino ACE inhibitorima. Utjecaj na bubrežnu funkciju potvrđen je poglavito istraživanjima DAPA-CKD i CREDENCE gdje je nefroprotektivna uloga dokazana i u pacijenata bez dijabetesa kao podležeće bolesti.

Unatoč svim navedenim novim terapijskim opcijama, kao i sve većoj svjesnosti o šećernoj bolesti, ona i dalje ostaje značajan uzrok smrtnosti i invaliditeta, kao i velik ekonomski teret za društvo. O relevantnosti pravovremenog uvođenja kardioprotektivnih i nefroprotektivnih lijekova u terapiju dijabetičara dovoljno govori podatak da Republika Hrvatska ima najveću smrtnost od šećerne bolesti u Europi.

## **12. Zahvale**

Zahvaljujem se svojim roditeljima i obitelji na podršci i razumijevanju tijekom svih godina studija.

Zahvaljujem se svim prijateljima i kolegama na nesebičnoj pomoći, potpori, zajedničkim učenjima, kavama, druženjima, odlascima u menzu, razgovorima na pauzi, šalama i smijehu i na svim ostalim malim, svakodnevnim stvarima koje su činile naše razdoblje studija lijepim.

Zahvaljujem se svojem mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu na kvalitetnim kliničkim vježbama i edukaciji na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac koju mi je pružio u jeku pandemije COVIDA-19 te na vodstvu u izradi ovog diplomskog rada.

## 13. Literatura

1. Vrhovac B. i sur. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2018 str. 1254 – 1257
2. World Health Organization [Internet]. Dostupno na: [https://www.who.int/healthtopics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/healthtopics/diabetes#tab=tab_1)
3. Marković Bergmana B. i sur. Šećerna bolest u obiteljskoj medicini. Zagreb: Nakladnik ALFA d.d; 2014 str. 28.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2021. Accessed 11 June 2023. Available from <https://www.diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S41-S48. doi: 10.2337/dc23-S003.
8. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. J Diabetes Res. 2018;2018:3086167. doi:10.1155/2018/3086167
9. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight. 2017;2(14):e93751. doi:10.1172/jci.insight.93751
10. Stitt AW, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;51:156–186. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001
11. Krmpotić M. ŠEĆERNA BOLEST I NJEZINE KOMPLIKACIJE [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 03.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:144204>
12. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012;11(6):521-534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0

13. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. [Updated 2020 Mar 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>
14. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. doi:10.1155/2017/7839101
15. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404
16. O'Donnell M. J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
17. Lange S., Diehm C., Darius H., et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2004;112(10):566–573. doi: 10.1055/s-2004- 830408.
18. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):75-79. doi:10.4103/0973-3930.62596
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 2022;46(Supplement\_1):S97–110. doi: 10.2337/dc23-S006
20. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement\_1):S158–90. doi: 10.2337/dc23-S010
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
22. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: *Standards of Care in Diabetes*. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S68-S96. doi: 10.2337/dc23-S005.

23. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M, et al. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix Supplement [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 9];17(Suppl. 2):8–34. Available from: <https://www.bib.irb.hr/569687>
24. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2022;46(Supplement\_1):S140–57. doi: 10.2337/dc23-S009
25. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016;138:1-21.
26. Aroda VR, González-Galvez G, Grøn R, Halladin N, Haluzík M, Jermendy G, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):596–605.
27. Celinščak S. Inkretini u terapiji šećerne bolesti tipa 2 [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 09.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:836212>
28. 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.
29. Alhabib S, Tulaihi BA. Uncertainties around incretin-based therapies: A literature review. Saudi Pharm J. 2017;25(1):1-7.
30. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:389. doi: 10.3389/fendo.2019.00389.
31. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izdanje. New York: McGraw Hill;2018.
32. Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. Endocr Connect. 2021;10(7):R200-R212. doi: 10.1530/EC-21-0130
33. HALMED Baza lijekova, ATK skupina A10BJ, 2023., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Bazalijekova/#rezultati>, pristupljeno 10.6.2023.
34. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.



35. Rotim T. Pleiotropni učinci GLP-1 agonista [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2023 [pristupljeno 10.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:045935>
36. Feingold KR. Oral and Injectable (Non-insulin) Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. PubMed. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/>
37. FDA Background Document Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/121272/download>
38. Ferro EG, Michos ED, Bhatt DL, Lincoff AM, Elshazly MB. New Decade, New FDA Guidance for Diabetes Drug Development: Lessons Learned and Future Directions. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2522-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.590
39. Ferro EG, Elshazly MB, Bhatt DL. New Antidiabetes Medications and Their Cardiovascular and Renal Benefits. *Cardiol Clin*. 2021;39(3):335-351. doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.007
40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
41. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
42. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
43. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
44. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, Granger CB, Janmohamed S, Jones NP, et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2018;203:30-38. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.030

45. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):69-77. doi: 10.1002/ejhf.657
46. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8. doi: 10.1001/jama.2016.10260
47. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135
48. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 2021;171:105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782
49. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031
50. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
51. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*. 2018;139(18):2089–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076
52. BRUTSAERT.ERIK.A. Drug Treatment of Diabetes Mellitus [Internet]. MSD Manual Professional Edition. MSD Manuals; 2018. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/drug-treatment-of-diabetes-mellitus>
53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

54. Scopus preview - Scopus - Welcome to Scopus [Internet]. www.scopus.com. [cited 2023 Jun 11]. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85023777061&origin=inward&txGid=bc67cde5c203d9eafb66098918f40b9>
55. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. vDECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
56. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967
57. Butler J, Packer M, Greene SJ, Fiuzat M, Anker SD, Anstrom KJ, et al. Heart Failure End Points in Cardiovascular Outcome Trials of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Critical Evaluation of Clinical and Regulatory Issues. *Circulation*. 2019;140(25):2108-2118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042155
58. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
59. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
60. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
61. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(2):41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907
62. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
63. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744

64. Pratama KG, Tandarto K, Hengky A. WEIGHT LOSS EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 (SGLT2) INHIBITORS IN PATIENTS WITH OBESITY WITHOUT DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(2):216-224. doi: 10.4183/aeb.2022.216
65. Janež A, Fioretto P. SGLT2 Inhibitors and the Clinical Implications of Associated Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2021;12(8):2249-2261. doi: 10.1007/s13300-021-01104-z
66. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-230. doi: 10.1007/s40265-019-1057-0
67. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, Fontanella RA, Pesapane A, Ghosh P, et al. Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1008922. doi: 10.3389/fcvm.2022.1008922
68. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites*. 2021;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087
69. Hsiang JC, Wong VW. SGLT2 Inhibitors in Liver Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2168-2172.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.021
70. Harrington J, Udell JA, Jones WS, Anker SD, Bhatt DL, Petrie MC, et al. Empagliflozin in patients post myocardial infarction rationale and design of the EMPACT-MI trial. *Am Heart J*. 2022;253:86-98. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.010

## Životopis

Marko Čolak rođen je 15. 3. 1996. godine u Varaždinu. Od 2002. do 2010. godine pohađao je IV. osnovnu školu Varaždin. Nakon završene osnovne škole pohađao je prirodoslovnu gimnaziju u sklopu Graditeljske, prirodoslovne i rudarske škole Varaždin od 2010. do 2014. godine te ju završio s odličnim prosjekom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2014. godine. Služi se engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu. Sudjelovao je u aktivnostima plivačke sekcije Medicinskog fakulteta te Sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju.