

# Promjene lipidograma i drugih biokemijskih parametara u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji započinju liječenje inzulinom

---

Smajić, Božo

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:185904>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Božo Smajić**

**PROMJENE LIPIDOGRAMA I DRUGIH BIOKEMIJSKIH PARAMETARA U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2 KOJI ZAPOČINJU LIJEČENJE  
INZULINOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mladen Krnić**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Božo Smajić**

**PROMJENE LIPIDOGRAMA I DRUGIH BIOKEMIJSKIH PARAMETARA U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2 KOJI ZAPOČINJU LIJEČENJE  
INZULINOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mladen Krnić**

**Split, srpanj 2020.**

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Šećerna bolest.....	2
1.2. Etiologija šećerne bolesti.....	2
1.3. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2.....	2
1.4. Klinička slika šećerne bolesti tipa 2.....	4
1.5. Dijagnostički kriteriji šećerne bolesti tipa 2.....	4
1.6. Komplikacije šećerne bolesti .....	6
1.6.1. Akutne komplikacije šećerne bolesti .....	6
1.6.2. Kronične komplikacije šećerne bolesti .....	9
1.7. Terapija šećerne bolesti tipa 2.....	12
1.7.1. Promjena životnih navika.....	12
1.7.2. Peroralna terapija.....	14
1.7.3. Injektabilni neinzulinski lijekovi.....	17
1.7.4. Inzulin .....	17
1.8. Lipidogram .....	21
1.9. Dijabetička dislipidemija.....	22
1.10. Dosadašnja istraživanja .....	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	24
3. MATERIJALI I METODE.....	26
3.1. Ispitanici.....	27
3.2. Vrsta i trajanje studije .....	27
3.3. Metode i uzorkovanje.....	28
3.4. Statistička obrada.....	28
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA.....	34
6. ZAKLJUČCI.....	38
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	40
8. SAŽETAK.....	47
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS.....	53

*Zahvaljujem svome mentoru, doc. dr. sc. Mladenu Krniću, na uloženom trudu, savjetima i izgrađenom prijateljstvu pišući ovaj rad.*

*Hvala roditeljima, bratu i baki na neizmjerne potpori i ljubavi.*

*Hvala mojoj Diani.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama.*

*Hvala Juri, Kati i Tomiju. Pomogli ste kada je bilo najpotrebnije.*

*Za seku, mog anđela.*

*"One does not simply walk into Mordor"*

## **1. UVOD**

## **1.1. Šećerna bolest**

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je teška i kronična metabolička bolest obilježena povišenom razinom glukoze u plazmi (GUP). Povišena razina glukoze u krvi oštećuje više organskih sustava te ostavlja trajne posljedice na srcu, krvnim žilama, očima, bubrezima i živcima koje predstavljaju značajan teret bolesniku i samom zdravstvenom sustavu (1).

U svijetu je incidencija šećerne bolesti i dalje u porastu te trenutno od šećerne bolesti boluje oko 422 milijuna ljudi. Pretpostavlja se kako će šećerna bolest nastaviti biti vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu (1, 2).

## **1.2. Etiologija šećerne bolesti**

Etiološka podjela šećerne bolesti se mijenjala kroz povijest. Nakon prethodne podjele temeljene na tipu terapije, najsuvremenija podjela šećerne bolesti temelji se na patofiziološkom procesu koji uzrokuje hiperglikemiju. Tako danas imamo četiri velike etiološke skupine šećerne bolesti: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, posebni tipovi šećerne bolesti te gestacijska šećerna bolest, a postoje i prijedlozi nove podjele na 5 podtipova (clustera) (1, 3).

Tip 1 šećerne bolesti karakteriziran je potpunim ili skoro potpunim manjkom inzulina kao posljedica autoimunog oštećenja beta-stanica gušterače, dok se tip 2 šećerne bolesti razvija kao posljedica inzulinske rezistencije, neprimjerenog izlučivanja inzulina te povećane proizvodnje glukoze u jetri koji višestrukim patofiziološkim procesima uzrokuju raznovrsnu skupinu kliničkih poremećaja. Posebni tipovi šećerne bolesti su šećerna bolest uzrokovana genetskim poremećajem beta stanica, genetskim poremećajem u biokemijskim procesima i djelovanjima inzulina, egzokrinim poremećajima gušterače, raznim endokrinopatijama, infekcijama i lijekovima inducirana šećerna bolest. Gestacijska šećerna bolest definira se kao šećerna bolest koja se po prvi put dijagnosticira u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće. Nasuprot tomu, od prije postojeća pregestacijska šećerna bolest se definira kao šećerna bolest dijagnosticirana unutar prvoga tromjesečja (1).

## **1.3. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2**

Inzulin djeluje inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize u jetri te poticanjem unosa glukoze u stanice perifernih tkiva, posebice stanice masnog tkiva i skeletnog mišića (4). Za razliku od zdravih pojedinaca, u ljudi s razvijenom inzulinskom rezistencijom izostaju navedeni

učinci inzulina i gušterača kompenzacijski povećava proizvodnju inzulina. Međutim, kompenzatorno povećanje proizvodnje inzulina postupno dovede do iscrpljenja beta stanica s posljedičnom disfunkcijom beta stanica (4, 5). Oksidacijski stres patofiziološki je mehanizam koji sudjeluje u razvoju inzulinske rezistencije, disfunkcije beta-stanica, smanjene tolerancije glukoze i time u samom razvoju šećerne bolesti. Smatra se jednim od glavnih uzročnika mikrovaskularnih i makrovaskularnih kroničnih komplikacija šećerne bolesti (6). Inkretini su peptidi iz crijeva i uključuju GIP (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) i GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*). Izlučuju ih endokrine stanice crijevne sluznice u prisutnosti hrane u probavnom traktu (7). Potiču oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze i inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Disfunkcija inkretina s posljedičnom neodgovarajućom supresijom lučenja glukagona također je jedan od patofizioloških mehanizama razvoja šećerne bolesti (8). Bolesnici koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 imaju povećan prag za glukozu u proksimalnim bubrežnim tubulima s povećanom ekspresijom SGLT2 (engl. *sodium-glucose cotransporter-2*) kotransportera za glukozu i natrij. Taj mehanizam uvjetuje povećanu reapsorpciju glukoze u bubrežima (9). Zloglasni oktet (engl. *ominous octet*) termin je koji je 2009. godine prvi upotrijebio DeFronzo i njime je ujedinio patofiziološke mehanizme koji direktno utječu na razvoj šećerne bolesti djelujući preko mišića, jetre, alfa i beta stanica gušterače, stanica masnog tkiva, gastrointestinalnog trakta, bubrega i mozga (10).

Uz te mehanizme, povećana je hepatalna proizvodnja glukoze, prisutno je trajno upalno stanje u organizmu, poremećen je metabolizam masti te je i 80% i više pacijenata pretilo sa centralnim ili visceralnim tipom pretilosti (1, 11).

Tolerancija glukoze u početku bolesti je približno normalna kao posljedica kompenzacijskog mehanizma pri kojemu beta-stanice u gušterači pojačano proizvode inzulin i povećavaju sekreciju inzulina. Približno normalna razina glukoze u krvi je prisutna sve dok su beta-stanice gušterače u stanju održavati hiperinzulinemiju u krvi. U trenutku kada beta-stanice gušterače više nisu u mogućnosti održavati visoku razinu glukoze, u dijela pacijenata se razvija intolerancija glukoze koja se početno očituje postprandijalnom hiperglikemijom (1). Iako u krvi nalazimo povišenu razinu glukoze, u stanicama glukoza nedostaje te tijelo taj nedostatak pokušava nadoknaditi povećanjem proizvodnje glukoze u jetri. Pojačana hepatalna proizvodnja glukoze uz smanjenu sekreciju inzulina dovodi do trajno povišene razine glukoze u krvi uz hiperglikemiju natašte, što je u nekih bolesnika, osobito pretilih, prvi znak bolesti (1, 11).



Patofiziološki mehanizmi i genetika šećerne bolesti tipa 2 se razlikuju među različitim etničkim skupinama. U odnosu na europsku populaciju, iako prevladavaju dva ista osnovna mehanizma nastanka šećerne bolesti, u populacijama istočne i južne Azije prevladava disfunkcija beta-stanica gušterače te se bolest razvija ranije uz niži ITM (indeks tjelesne mase), dok u latino-američkoj populaciji prevladava inzulinska rezistencija (1). Iako je genetika vrlo složena i nejasno definirana, ima veliku ulogu u patofiziologiji bolesti. Ukoliko pojedinac ima roditelja koji boluje od šećerne bolesti tipa 2, kod njega postoji veća šansa da oboli od iste bolesti, dok kod pojedinca kojemu oba roditelja boluju od šećerne bolesti, šansa raste i do 40%. Na primjeru jednojajčanih blizanaca vidimo kako pojavnost šećerne bolesti u oba iznosi 70 do 90%. Iako genetska predispozicija utječe na pojavu šećerne bolesti tipa 2, u pojavnosti bolesti važni su i okolišni faktori poput pretilosti, nepravilne prehrane (dijabetogene tvari), nedovoljno tjelesne aktivnosti te rastuće dobi pojedinca (1, 11).

#### **1.4. Klinička slika šećerne bolesti tipa 2**

Šećerna bolest tipa 2 često je asimptomatska te se neprimjerena razina glukoze u krvi obično otkriva pri rutinskom pregledu. Ukoliko nedijagnosticirani bolesnici imaju simptome, najčešće su to simptomi hiperglikemije. Povišena razina glukoze u krvi uzrokuje osmotsku diurezu i poliuriju, a posljedično poliuriji i polidipsiju. Ukoliko bolesnik ne nadoknađuje izgubljeni volumen tekućine, može doći do dehidracije s ortostatskom hipotenzijom, slabošću i malaksalošću. Što je dehidracija teža, tako su i simptomi dehidracije teži te može doći i do promjene mentalnog stanja pacijenta što može dovesti do zabune pri dijagnozi. Polifagija može biti simptom zbog smanjenog ulaska glukoze u stanice, ali neki bolesnici unatoč tome navode gubitak težine uz probavne smetnje poput mučnine i povraćanja. Razina glukoze u krvi nije stalna pa se sukladno tim kolebanjima izmjenjuju i simptomi bolesti (12).

Postoji mogućnost da se bolesnik prvi put liječniku javi zbog simptoma koji su uzrokovani nekom od kroničnih posljedica šećerne bolesti, dok je najveći problem ukoliko se prva sumnja na šećernu bolest pojavi u stanju hiperosmolarne kome (12).

#### **1.5. Dijagnostički kriteriji šećerne bolesti tipa 2**

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 postavlja se mjerenjem glukoze u plazmi (glukoza u punoj krvi pokazuje vrijednosti prosječno niže za 1,1 mmol/L). Postoje dva ustaljena načina mjerenja glukoze u plazmi, glukoza u plazmi natašte (GUP-NT, pacijent nije jeo barem 8 sati) te

postprandijalno (2h nakon obroka) mjerenje glukoze. OGTT (engl. *oral glucose tolerance test*) je standardizirani test za mjerenje postprandijalne glikemije, a može se mjeriti u više točaka. Nakon 10 sati prekonocnog ustezanja od konzumiranja hrane, pri čemu je pacijentu dozvoljeno samo piti vodu, pacijent uzima 75 grama glukoze u 250 mL vode *per os*. Glukoza u plazmi natašte je jeftiniji, jednostavniji te reproducibilniji test te je opravdano učestalije korištenje upravo toga testa u odnosu na OGTT u redovnoj kliničkoj praksi, iako je OGTT osjetljiviji za otkrivanje oštećene tolerancije glukoze, samim time i šećerne bolesti tipa 2 (12, 13).

Vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) prikazuju razinu glukoze u krvi u posljednja dva do tri mjeseca (sukladno životnom vijeku eritrocita) što ovaj test čini jako vrijednim u praćenju kontrole šećerne bolesti te odgovora na terapiju. Ukoliko je validiran u akreditiranom laboratoriju i HbA<sub>1c</sub> se može koristiti kao dijagnostički alat (12, 13).

Kao što je dosad navedeno, dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 može se postaviti u različitim fazama razvoja bolesti. Šećerna bolest tipa 2 se razvija polagano te je moguće postaviti dijagnozu predijabetesa, fazu u kojoj je moguće prevenirati ili odgoditi pojavu DM. U kliničkoj praksi postoje jasno definirani kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 (12, 13).

Predijabetes je stanje umjerene hiperglikemije sa vrijednostima glukoze u plazmi višim od normalnih, ali nižih od dijagnostičkih parametara potrebnih za dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 (14). Dijagnoza predijabetesa određena je poremećajem glukoze natašte (engl. *impaired fasting glucose*, IFG), oštećenjem tolerancije glukoze postprandijalno (engl. *impaired glucose tolerance*, IGT) te povišenim vrijednostima HbA<sub>1c</sub>. U IFG-u se vrijednosti glukoze u plazmi natašte kreću od 5,6 do 6,9 mmol/L, dok vrijednosti glukoze u plazmi dva sata nakon obroka budu manje od 7,8 mmol/L. U IGT-u, vrijednosti glukoze u plazmi natašte su normalne (<5,6mmol/L), ali je prisutno oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno te se vrijednosti glukoze u plazmi kreću od 7,9 do 11,0 mmol/L (12, 13). Također, za postavljanje dijagnoze predijabetesa potrebne su vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 6,0 do 6,4% (15).

Šećerna bolest tipa 2 dijagnosticira se vrijednošću HbA<sub>1c</sub> većom od 6,5%, vrijednošću glukoze u plazmi natašte (GUP-NT) većom od 7,0 mmol/L ili 2 sata nakon jela, tj. nasumično izmjerene glukoze vrijednosti veće od 11,1 mmol/L (12, 13).

Smatra se kako je abdominalno masno tkivo od posebne važnosti u razvoju šećerne bolesti tipa 2, kao i ostalih kroničnih bolesti. ITM i opseg struka parametri su procjene abdominalnog masnog tkiva te se zbog toga koriste kao parametri procjene rizika od razvoja šećerne bolesti. Povezanost između opsega struka i rizika za razvoj šećerne bolesti ovisi o ITM-u. Što je omjer

ITM-a i opsega struka niži, to je povezanost između opsega struka i rizika za razvoj šećerne bolesti jača. Pojedinci s niskom ili normalnom tjelesnom masom ( $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ ) s velikim opsegom struka (muškarci:  $>94 \text{ cm}$ ; žene:  $>78.5 \text{ cm}$ ) imaju isti ili veći rizik kao pojedinci s prekomjernom tjelesnom masom ( $ITM: 25 \text{ do } <30 \text{ kg/m}^2$ ) s malim opsegom struka (muškarci:  $<94 \text{ cm}$ ; žene:  $<78.5 \text{ cm}$ ). Stoga se smatra kako se pojedinci s  $ITM < 25$  i velikim opsegom struka moraju redovito kontrolirati jer spadaju u skupinu s rizikom od razvoja šećerne bolesti (16).

## 1.6. Komplikacije šećerne bolesti

### 1.6.1. Akutne komplikacije šećerne bolesti

Akutne komplikacije šećerne bolesti potencijalno su životno ugrožavajuća stanja koja zahtijevaju hitan medicinski pristup te se među njih ubrajaju hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, neketotični hiperosmolarni sindrom te laktacidoza (12, 17, 18).

*Hipoglikemija* je najčešća životno ugrožavajuća komplikacija šećerne bolesti, najčešće posljedica terapije (17, 18). Američko društvo za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA) definiralo je hipoglikemiju kao sve epizode nenormalno niske koncentracije glukoze u plazmi koje izlažu pojedinca potencijalnoj šteti. U zdravoj populaciji vrijednosti glukoze u plazmi niže od  $2,78 \text{ mmol/L}$  smatraju se hipoglikemijom, dok među oboljelima od šećerne bolesti vrijednosti niže od  $3,9 \text{ mmol/L}$  predstavljaju izraženu hipoglikemiju (hipoglikemija s izraženijom kliničkom slikom) (18). Simptomi hipoglikemije dijele se na neuroglikopenične i autonomne. Autonomni simptomi se javljaju pri višim razinama glukoze u krvi ( $3,3 \text{ mmol/L}$ ), dok se pri nižim vrijednostima javljaju neuroglikopenični simptomi ( $2,8 \text{ mmol/L}$ ) (19). Autonomni simptomi su reakcija na simpatoadrenalno otpuštanje noradrenalina ili acetilkolina te mogu biti adrenergični (tremor, palpitacije i anksioznost) ili kolinergični (glad, pretjerano znojenje i parestezije.) (20). Neuroglikopenični simptomi su posljedica nedovoljne razine glukoze u središnjem živčanom sustavu. Uključuju glavobolju, dvoslike, smetenost, otežan govor, konvulzije, komu te potencijalno i smrt ukoliko se pravodobno ne pristupi liječenju (19, 20). Edukacija pacijenata, prilagodba terapije, redovno kućno praćenje razine glukoze u krvi te suradljivost pacijenata ključne su za prevenciju hipoglikemije. U liječenju hipoglikemije bitno je odmah podignuti razinu glukoze u krvi tabletama glukoze, zašećerenim tekućinama u svjesnih pacijenata, injekcijom glukagona nesvjesnim pacijentima ili infuzijom dekstroze u hospitaliziranih pacijenata (18).

*Dijabetička ketoacidoza* akutna je i životno ugrožavajuća komplikacija, znatno češća u šećernoj bolesti tipa 1, nego u šećernoj bolesti tipa 2. Česti uzroci dijabetičke ketoacidoze su infekcije, novodijagnosticirana šećerna bolest i loša reakcija na inzulinsku terapiju (18). Specifičan je nalaz krvi s hiperglikemijom (ne nužno, postoji i euglikemijska dijabetička ketoacidoza), hiperketonemijom i metaboličkom acidozom (21). Često bude prvi znak šećerne bolesti tip 1. Nastaje kao posljedica smanjene razine inzulina te povišene razine kontraregulirajućih hormona: glukagona, katekolamina, kortizola i hormona rasta (18). Ovisno o etiologiji, razina inzulina može biti relativno ili apsolutno snižena (21). Razina inzulina niža je od razina potrebnih za osnovne metaboličke funkcije što uzrokuje promjene metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina s posljedičnim neulaženjem glukoze u stanice te povećanom hepatalnom i renalnom produkcijom glukoze što dovodi do hiperglikemije. Također, tijelo pokušava do energije doći procesom lipolize, kojom nastaju ketoni što s vremenom uzrokuje ketonemiju i metaboličku acidozu sa anionskim manjkom (18, 21). Javljaju se simptomi hiperglikemije (poliurija, polidipsija te gubitak težine) uz mučninu, povraćanje i abdominalne bolove. S porastom glukoze u krvi može doći do pojave neuroloških simptoma, poput letargije, fokalnih neuroloških deficita te konačno i komatoznog stanja (22). Razvojem acidoze dolazi do kompenzatornog Kussmaulovog disanja. U kliničkom nalazu može se osjetiti zadah na aceton (21) te znakovi hipovolemije (hipotenzija, tahikardija i suhoća sluznica) (22). Ukoliko pacijent ima povišenu tjelesnu temperaturu, to može ukazivati na infekciju kao okidač dijabetičke ketoacidoze (21). Edukacija i rano otkrivanje šećerne bolesti tipa 1 najbolja je prevencija. Terapija je nadoknada tekućine i ispravljanje hiperglikemije, acidoze te elektrolitnog disbalansa uz liječenje eventualne podležće bolesti (18).

*Neketotični hiperosmolarni sindrom* teška je akutna komplikacija šećerne bolesti tipa 2 sa smrtnošću i do 40% (23). Hiperosmolarni sindrom se javlja uglavnom u starijih osoba, uz nedovoljan unos tekućine i obično u sklopu neke infekcije ili druge akutne bolesti (npr. IM, CVI). Osnovni mehanizam nastanka neketotičnog hiperosmolarnog sindroma je relativni manjak inzulina uz povišenje kontraregulatornih hormona (24). Uz navedeni hormonalni status nalazi se povećana hepatalna i renalna produkcija glukoze sa smanjenim ulaskom glukoze u stanice na periferiji, što dovodi do hiperglikemije (12, 17, 21). Povišena osmolarnost izvanstanične tekućine uzrokuje glikozuriju, osmotsku diurezu s gubitkom vode i elektrolita (1, 16, 25). Kao i kod dijabetičke ketoacidoze smanjene su razine inzulina, ali su kod neketotičnog hiperosmolarnog sindroma ipak dovoljne za sprečavanje lipolize, ketogeneze te posljedične metaboličke acidoze (13). Za razliku od dijabetičke ketoacidoze, neketotični hiperosmolarni

sindrom ima sporiji tijek, u trajanju od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Simptomi su slični onima u dijabetičkoj ketoacidozi, uz izostanak simptoma acidoze. Vrućica može ukazivati na infekciju u podlozi ovoga sindroma, iako je u nalazu moguća normotermija, kao i hipotermija kao posljedica sistemske vazodilatacije. Za dijagnozu ovoga sindroma važan je nalaz izražene hiperglikemije, hiperosmolarnosti, normalnog ili približno normalnog pH i bikarbonata uz normalne ili minimalno povišene ketone u serumu ili urinu (20). Edukacija pacijenata najvažnija je preventivna mjera (13). Terapija je nadoknada tekućine, korekcija krvnog tlaka do postizanja diureze, normalizacija glikemije i elektrolitnog disbalansa te liječenje podležćih poremećaja (infekcija, IM, CVI, ...). Hiperosmolarnost je važno postupno rješavati kako bi se izbjegao nastanak edema mozga. Pacijenti su neko vrijeme nakon oporavka na terapiji inzulinom, dok je nakon stabilizacije moguć prestanak inzulinske terapije uz nastavak peroralne dijabetičke terapije (18, 19).

*Laktacidoza* je teško stanje loše prognoze uzrokovano nakupljanjem laktata. Pacijenti s oštećenom kardiopulmonalnom, renalnom i hepatalnom funkcijom najčešće razvijaju laktacidozu (21). Dijeli se na dva tipa. Tip A laktacidoze nastaje akumulacijom laktata nastalih glikolizom u anaerobnim uvjetima. Tip B laktacidoze nastaje povećanom proizvodnjom i smanjenim klirensom laktata oksidacijom ili glukoneogenezom te ga nalazimo kod intoksikacije metforminom zbog čega se i naziva laktacidoza uzrokovana metforminom (engl. *metformin associated lactic acidosis*, MALA) (22). Etiološki čimbenici koji pogoduju razvoje laktacidoze su infekcije, nefrotoksični lijekovi, respiratorno i srčano zatajenje s posljedičnom tkivnom hipoksijom te jetrena insuficijencija (23). U slučaju intoksikacije metforminom, metformin inhibira kompleks prvoga mitohondrijskog respiracijskog ciklusa i dovodi do povišenja razine laktata u plazmi. Terapeutske razine metformina u plazmi manje su od 2 µg/mL, dok su plazmatske razine meformina veće od 5 µg/mL kada je metformin uzrok laktacidoze (22). Dijabetičari s oštećenjem bubrežne funkcije koji koriste metformin u svojoj terapiji imaju povišene plazmatske vrijednosti metformina. Ukoliko uz renalno oštećenje imaju i neko drugo stanje ili bolest koje remeti produkciju ili klirens laktata podložniji su razvoju laktacidoze uzrokovane metforminom (23). S obzirom da druga stanja i bolesti nisu predvidljivi, bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije kontraindicirano je korištenje metformina s ciljem sprječavanja razvoja laktacidoze (22). Simptomi i znakovi laktacidoze su nespecifični te uključuju Kussmalovo disanje (hiperpneja), mučninu, povraćanje, proljev, bolove u epigastriju, anoreksiju, letargiju, žeđ te smanjenu razinu svijesti. U težim slučajevima može doći i do hipotenzije, hipotermije, srčanih disritmija te zastoja disanja (24). Karakterizira je nizak pH krvi (<7.35), povišeni arterijalni laktati (>5.0 mmol/L) te u slučaju intoksikacije metforminom

plazmatska koncentracija metformina viša od 5 µg/mL (22). Razine glukoze u plazmi mogu biti niske, normalne ili visoke. Laktacidoza se liječi na jedinici intenzivne njege. Nužno je liječiti podležeća stanja koja su mogla pogodovati razvoju laktacidoze. Bikarbonatima se liječi acidoza, a u slučaju laktacidoze uzrokovane metforminom dijalizom se uspješno odstranjuje metformin (24).

### **1.6.2. Kronične komplikacije šećerne bolesti**

Šećerna bolest i prateće kronične komplikacije dugoročno oštećuju mnoge organske sustave u tijelu te su uzrok većine morbiditeta i mortaliteta šećerne bolesti. Šećerna bolest tipa 2 karakterizirana je često dugim asimptomatskim periodom stalne ili povremene hiperglikemije prije uspostave dijagnoze te velik broj bolesnika ima kronične komplikacije već pri postavljanju dijagnoze tijekom drugog desetljeća trajanja metaboličkih poremećaja (1). Posljedično dugom periodu asimptomatske hiperglikemije te inzulinske rezistencije, već pri dijagnozi bolesti moguće je postojanje dugoročnih oštećenja organskih sustava. Zbog toga svi bolesnici sa dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 odmah po postavljanju dijagnoze moraju obaviti probir na dijabetične komplikacije, dok pacijenti sa dijagnozom šećerne bolesti tipa 1 probir obavljaju obično nekoliko godina poslije dijagnoze (8, 12). Međutim, napredovanjem znanosti i saznanja o šećernoj bolesti, danas znamo da je pravilnom prehranom, zdravim životnim navikama, ranim otkrivanjem bolesti te dugoročnom kontrolom glukoze u krvi moguće odgoditi ili čak spriječiti pojavu komplikacija šećerne bolesti (1, 12).

Kronične komplikacije šećerne bolesti dijele se vaskularne, koje se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne, te na nevaskularne komplikacije (1, 8, 12).

Mikrovaskularne komplikacije su očna oštećenja (retinopatija i makularni edem), neuropatija (senzorna te motorna mono- ili polineuropatija), nefropatija (albuminurija sa opadajućom funkcijom bubrega) te periferna mikroangiopatija. Mikroangiopatija je u podlozi svih mikrovaskularnih komplikacija (12).

Očna oštećenja uzrokovana šećernom bolešću dovode do 25 puta veće vjerojatnosti pojave sljepoće u odnosu na zdravu populaciju (1). Oštećenje vida posljedica je progresivne *dijabetičke retinopatije* koja može uzrokovati makularni edem i stvaranje novih krvnih žila. Dijeli se na neproliferativnu i proliferativnu fazu. Neproliferativna faza dijabetičke retinopatije obilježena je retinalnim vaskularnim mikroaneurizmama, krvnim ugrušcima te „cotton-wool“ pjegama, što sve urokuje retinalnu ishemiju. Ukoliko retinalna ishemija i hipoksija nastave napredovati,

krve žile oka reagiraju neovaskularizacijom. To je ključno obilježje proliferativne retinopatije. Patofiziologija proliferativne retinopatije je rast i grananje novih krvnih žila u području optičkog živca i makule. Te nove krvne žile lako rupturiraju uzrokujući krvarenje u staklovinu, fibrozu te na samom kraju odvajanje retine. Iako vjerojatnost za razvoj proliferativne retinopatije raste s povećanjem stupnja neproliferativne retinopatije, ključni podatak je taj da neproliferativna retinopatija ne mora napredovati u proliferativnu što omogućuje vrijeme za ranu dijagnozu i prevenciju daljnjeg razvoja dijabetičke retinopatije (1, 12).

*Dijabetička neuropatija* ima sličnu kliničku prezentaciju kao i ostale neuropatije, stoga se njena dijagnoza obično postavlja nakon isključenja drugih uzroka neuropatije, ili nakon dijagnoze šećerne bolesti. Vjerojatnost za pojavu dijabetičke neuropatije, kao i za sve ostale kronične komplikacije šećerne bolesti, raste s trajanjem bolesti i lošom kontrolom glikemije. Više od 50% pacijenata koji boluju od šećerne bolesti duže od 10 godina boluje i od dijabetičke neuropatije (12). Može se manifestirati kao difuzna neuropatija (distalna simetrična neuropatija te autonomna neuropatija), mononeuropatija, re radikulo- i poliradikulopatija. Najčešći oblik dijabetičke neuropatije je distalna simetrična neuropatija koja se očituje distalnim gubitkom osjeta i boli, ali i do 50% pacijenata nema simptome neuropatije (12). *Dijabetičko stopalo* jedna je od teških posljedica distalne simetrične neuropatije uz druge uzroke (mikroangiopatija i makroangiopatija, smanjena imunost itd.) te se očituje ulceracijama na mjestima pritiska i infekcijama (8, 12). Autonomna neuropatija čest je i težak poremećaj autonomne kontrole raznih organskih sustava (26). Posljedice autonomne neuropatije vide se najčešće na gastrointestinalnom sustavu (disfagija, mučnina i povraćanje kao posljedica gastropareze, opstipacija, proljev, inkontinencija stolice), kardiovaskularnom sustavu (nepodnošenje napora, ortostatska hipotenzija te tahikardija u mirovanju) te na urogenitalnom sustavu (erektilna disfunkcija te retrogradna ejakulacija) (8, 12). Najefikasnija prevencija je rana dijagnoza šećerne bolesti te dugoročna kontrola glikemije (12).

*Dijabetička nefropatija* glavni je uzrok kroničnog zatajenja bubrega. Razvija se u 20-30% bolesnika sa šećernom bolešću. Značajno manji broj pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 razvije zadnji stadij zatajenja bubrega u odnosu na oboljele od šećerne bolesti tipa 1 jer u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, između ostalog, postoji i veći rizik od smrti uzrokovane koronarnom bolešću prije razvijanja posljednjeg stadija zatajenja bubrega, dok je u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 izraženija hiperglikemija i mikrovaskularne komplikacije koje ubrzavaju proces zatajivanja bubrega (9). Patogeneza dijabetičke nefropatije, kao i ostalih kroničnih mikrovaskularnih komplikacija, usko je vezana uz kroničnu

hiperglikemiju. Prvo se javlja glomerularna hiperperfuzija i renalna hipertrofija uzrokovana povišenom glomerularnom filtracijom. Nakon toga dolazi do zadebljanja bazalne membrane, glomerularne hipertrofije te širenja mezangija. Prvi znak zatajenja bubrega je albuminurija te je pregled urina jedna od ključnih pretraga u novodijagnosticiranih dijabetičara. U pojedinih pacijenata izostaje albuminurija te je kao dodatnu procjenu funkcije bubrega preporučljivo napraviti procjenu glomerularne filtracije. Terapija dijabetičke nefropatije je kontrola glikemije, stroga kontrola krvnog tlaka, primjena ACE inhibitora te liječenje dislipidemija, a s razvojem nefropatije hemodijaliza i transplantacija bubrega (1, 12).

*Makrovaskularne kronične komplikacije* šećerne bolesti nastaju kao rezultat dugoročne hiperinzulinemije, hiperglikemije, hiperlipidemije i upale koje zajedno dovode do nastanka ateroskleroze. Ateroskleroza je odgovorna za veću učestalost angine pectoris, infarkta miokarda, tranzitorne ishemične atake, moždanog infarkta te periferne arterijske bolesti (8). U odnosu na mikrovaskularne komplikacije, u ovom slučaju agresivna kontrola glikemije nije presudna mjera prevencije, već je najučinkovitija metoda liječenja prevencija aterosklerotskih čimbenika rizika. Potrebno je provoditi zdrave životne navike, prestanak pušenja, normaliziranje arterijskog tlaka, te normaliziranje glikemije i lipidemije (8, 12).

Pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 češće oboljevaju te imaju izraženiji tijek infekcija. Dugoročna hiperglikemija i trajno stanje sustavne upale u tijelu nepovoljno djeluje na imunski sustav pacijenta. Smanjena funkcija stanične imunosti zajedno sa ostalim komorbiditetima poput mikrovaskularnih i makrovaskularnih oštećenja, ulceracija te sporo cijelećih rana stvaraju povoljne uvjete za nastanak gljivičnih i bakterijskih infekcija (8). U populaciji pacijenata koji boluju od šećerne bolesti postoji veća učestalost uobičajenih uzročnika infekcija koje su prisutne i u populaciji koja ne boluje od šećerne bolesti poput upale pluća, urinarnih infekcija te kožnih infekcija. Međutim, postoje i neke infekcije i uzročnici koje znatno češće nalazimo među dijabetičnim pacijentima. Tu spadaju infekcije *Pseudomonas aeruginosom* sa specifičnim malignim otitisom externom, rinocerebralna mukormikoza te emfizematozni kolecistitis uzrokovan organizmima koji proizvode plinove, poput anaerobne *Clostridium* ili aerobne *Escherichiae coli* (27-29). Također, veća je učestalost infekcija rane poslije operacije. Prevencija je moguća kvalitetnom kontrolom glikemije te agresivna antibiotska terapija u slučaju infekcije (12).



## 1.7. Terapija šećerne bolesti tipa 2

Osim kontrole glikemije promjenom životnih navika i lijekovima, terapija šećerne bolesti tipa 2 usko je vezana uz liječenje stanja koja su uzročno-posljedično povezana sa šećernom bolešću, poput pretilosti, hipertenzije, dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti. Također, uz liječenje šećerne bolesti i komorbiditeta, od iznimne važnosti je prevencija i liječenje komplikacija povezanih sa šećernom bolešću (1).

Uloga liječnika, dijabetoloških medicinskih sestara i nutricionista je educirati pacijente o važnosti zdravih životnih navika, poput pravilne prehrane i tjelovježbe. Liječnik educira pacijenta o lijekovima te ukazuje na nužnost dobre regulacije glukoze u krvi. Individualan pristup i edukacija svakoga pacijenta pružaju mogućnost dobre dugoročne kontrole bolesti (8).

### 1.7.1. Promjena životnih navika

Svaki pacijent koji boluje od šećerne bolesti tipa 2 svoje liječenje i kontrolu glikemije bi trebao započeti *prilagođenom prehranom*. Cilj pravilne prehrane je dugotrajna glukoregulacija, smanjenje tjelesne mase, liječenje komorbiditeta poput hipertenzije, dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti te sveukupno smanjen rizik od komplikacija. U prehrani pretilih pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 važno je ograničiti dnevni unos kalorija te razviti naviku uzimanja redovitih obroka. Ugljikohidrati imaju izravan učinak na razinu glukoze u plazmi i njena kolebanja (8), stoga je važno ugljikohidrate visokog glikemijskog indeksa zamijeniti ugljikohidratima niskog glikemijskog indeksa i namirnicama bogatim vlaknima (30). Ugljikohidrati niskog glikemijskog indeksa i vlakna u visokim koncentracijama se nalaze u voću, povrću, mahunama, cjelovitom zrnju te u mliječnim proizvodima (31). Pacijentima je preporučeno iz prehrane izbaciti zasićene masne kiseline te ih zamijeniti nezasićenima, pogotovo polinezasićenim masnim kiselinama poput omega-3 i omega-6 masnih kiselina. Zamjena zasićenih masnih kiselina polinezasićenima dovodi do poboljšanja profila lipida u krvi, dok u eksperimentalnim uvjetima dovodi i do smanjenja oksidacijskog stresa, hepatalne lipogeneze te inzulinske rezistencije (32). Unos proteina nužno je prilagoditi svakome pacijentu individualno. Visoki unos proteina, uz ostale nutrijente prilagođene pacijentu koji boluje od šećerne bolesti, usporava razvoj šećerne bolesti, ali u obzir treba uzeti dijabetičku nefropatiju koja se nalazi u nekih novodijagnosticiranih dijabetičara. Kod pacijenata koji boluju od dijabetičke nefropatije preporučljivo je smanjiti unos proteina na 0,8-1,0 g/kg dnevno u

početnim stadijima zatajenja bubrega, dok s razvojem bolesti treba dodatno smanjiti unos proteina na 0,8 g/kg dnevno (33).

*Redovita tjelovježba* od iznimne je važnosti kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2. Tjelovježba se, kao i prehrana, individualno prilagođava pojedinom pacijentu te je poželjno fizičku aktivnost povećavati do razine koju pacijent podnosi, koja pridonosi najvećem metaboličkom poboljšanju te koja posljedično ne ugrožava zdravlje pacijenta (8, 34). Prije započinjanja bavljenja tjelovježbom potrebno je pacijente koji boluju od šećerne bolesti s pridruženim kardiovaskularnim komplikacijama klinički pregledati te učiniti ergometriju, a ostalim pacijentima s pridruženim komplikacijama nakon kliničkog pregleda prilagoditi ciljne aktivnosti (8). Poboljšanje inzulinske osjetljivosti, koje traje i do 96 sati, uočljivo je odmah po započinjanju bavljenja tjelesnom aktivnošću (34). Aerobna (izotonička) i anaerobna (izometrička) tjelovježba pridonose prevenciji i usporavanju napredovanja šećerne bolesti, kontroli glukoze u plazmi, inzulinske rezistencije, smanjenju sustavne upale te komplikacija uzrokovanih šećernom bolešću (34, 35), iako se smatra da je za prevenciju krvožilnih bolesti te smanjenje tjelesne težine poželjnija aerobna tjelovježba (8). Bez obzira kojom se fizičkom aktivnošću pacijent bavi, najvažnije je njeno redovito provođenje jer jedino tako se mogu postići dugotrajni rezultati. Pravilna prehrana i redovita tjelovježba od ključne su važnosti za poboljšanje zdravlja u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 (35).

Nadzor kontrole glikemije provodi sam bolesnik redovitim mjerenjem glukoze u krvi i njegov liječnik (liječnik obiteljske medicine i dijabetolog) uvidom u zapisnik dnevnik vrijednosti glukoze koji vodi pacijent te kontrolom dugotrajnih parametara glukoze u krvi, poput HbA1c (pokazuje prosječne vrijednosti glukoze u plazmi u posljednja dva do tri mjeseca) (1, 8). Učestalost redovite samokontrole razine glukoze u krvi individualizirana je te prilagođena postavljenim ciljevima u liječenju šećerne bolesti u pojedinog pacijenta i vrsti terapije (1, 36). Redovita samokontrola razine glukoze u krvi omogućuje praćenje svakodnevne varijacije glikemije, ovisnost razine glukoze u krvi o obrocima i tjelesnoj aktivnosti te pruža uvid u učinkovitost pružene peroralne ili inzulinske terapije što je čini najvažnijim parametrom nadzora glikemične kontrole. Ovisno o rezultatima, liječnik može savjetovati dodatne promjene u dijeti pacijenta, razini tjelesne aktivnosti te prilagoditi kombinaciju, raspored uzimanja te dozu lijekova (8). U pacijenata na per os terapiji šećerne bolesti tipa 2 manje su varijacije glukoze u krvi te se smatra da je dovoljno 2-7 mjerenja tjedno, dok za razliku od njih pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, ali su na inzulinskoj terapiji zahtijevaju češću samokontrolu bolesti. Za razliku od kontrole trenutne razine glukoze u krvi redovitom

samokontrolom, HbA1c služi za dugoročnu kontrolu glikemije (1). Savjetuje se pacijentima koji boluju od šećerne bolesti tipa 1 kontrolirati vrijednosti HbA1c svaka tri mjeseca, a pacijentima koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, s dobrom kontrolom glikemije, barem do dva puta godišnje, a češće ukoliko nije moguće ostvariti zadovoljavajuću kontrolu glikemije (8) ili ako je došlo do promjene terapije. Ukoliko postoje klinička stanja koja utječu na crvenu krvnu sliku i eritrocite, poput hemoglobinopatija, anemija, retikulocitoza, transfuzija, uremija u zatajenju bubrega, može doći do izmijenjenih rezultata HbA1c (1, 8).

CGMS (engl. *Continuous Glucose Monitoring System*) je sustav mjerenja razine glukoze tijekom dana i noći u redovitim intervalima. Bilježi dobivene rezultate te prikazuje krivulje kretanja razine glukoze i stopu promjene čime se postiže bolja kontrola glikemije i sniženje vrijednosti HbA1c (37, 38).

Libre je uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze (CGMS) koji pacijentima olakšava praćenje razine glukoze u krvi u odnosu na mjerenje glukoze iz vrška prsta, dok liječnik pregledavajući retrospektivne podatke prikupljene putem senzora prilagođava terapiju pacijentu (39).

### **1.7.2. Peroralna terapija**

Pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 farmakološko liječenje najčešće započinju oralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. Načelno se peroralna terapija šećerne bolesti može podijeliti na BCT (beta-citotropni lijekovi, engl. *beta-cytotropic therapy*) i ne-BCT, a trenutno je u upotrebi 7 skupina lijekova: bigvanidi, derivati sulfonilureje, meglitinidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza, SGLT-2 inhibitori (engl. *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*) i inhibitori DPP-4 (engl. *dipeptidyl peptidase 4 inhibitors*). Moguće su kombinacije lijekova različitih mehanizama djelovanja s postizanjem sinergističnih učinaka u svrhu bolje kontrole glikemije (8).

*Bigvanidi*, skupina lijekova s metforminom kao jedinim predstavnikom, najčešće su upotrebljavani lijekovi u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Svoj učinak većinom postižu smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri procesima glukoneogeneze i glikogenolize tako što potiču enzim protein-kinazu koju aktivira AMP (AMPK; engl. *AMP-activated protein kinase*) (8, 40, 41). Uz taj, postoje i ostali, manje zastupljeni mehanizmi snižavanja razine glukoze, poput usporavanja apsorpcije glukoze iz probavnog trakta, povećanja pretvorbe glukoze u laktate u enterocitima, smanjenje glukoneogeneze u bubrezima te izravna stimulacija glikolize

u tkivima. Mehanizmi kontrole glukoze u krvi koji se postižu bigvanidima ne ovise o funkciji beta-stanica gušterače te su hipoglikemije pri korištenju bigvanida rijetke. Mehanizam djelovanja bigvanida pri kojemu ne dolazi do povećanja lučenja inzulina, sprječava povećani anabolički učinak inzulinom te u pacijenata na terapiji bigvanidima ne dolazi do dobivanja na tjelesnoj težini. Korištenjem metformina smanjuje se rizik od mikrovaskularnih, ali i od makrovaskularnih komplikacija. Od nuspojava pri korištenju bigvanida najvažnije su probavne smetnje koje su obično prolazne, smanjena apsorpcija vitamina B12 te mogućnost nastanka laktacidoze. Bigvanidi se iz organizma odstranjuju bubrezima u aktivnom obliku te je potreban oprez u bubrežnih bolesnika zbog mogućeg nakupljanja i posljedične laktacidoze (40).

*Derivati sulfonilureje* djeluju povećanjem lučenja inzulina iz beta-stanica gušterače (40) neovisno o razini glukoze u krvi te njihovo djelovanje izravno ovisi o očuvanosti funkcije beta-stanica (42). Direktnim vezanjem i zatvaranjem adenzin-trifosfat osjetljivih kalijevih kanala (K-ATP kanali) uzrokuju promjenu membranskog potencijala stanice. Promjena membranskog potencijala dovede do naglog ulaska kalcija u beta-stanice i stimulacije lučenja inzulina (41). Nakon porasta razine inzulina u krvi dolazi do smanjenja hepatalnog metabolizma inzulina (43). Također, derivati sulfonilureje smanjuju razinu glukagona u krvi neizravnom inhibicijom uzrokovanom povećanim lučenjem inzulina. Novije generacije derivata sulfonilureje (glitazid i glimepirid) imaju manje nuspojava i interakcija s drugim lijekovima u odnosu na prvu generaciju te se prva generacija danas ne upotrebljava. S obzirom na moguće hipoglikemije i mehanizam djelovanja, potreban je oprez u starijih pacijenata te onih s pridruženim kardiovaskularnim bolestima (40).

*Meglitinidi* svoj učinak postižu djelovanjem na iste kalijeve kanale u beta-stanicama kao i derivati sulfonilureje (41). Repaglinid kao najpoznatiji predstavnik, za razliku od derivata sulfonilureje, ne sadrži sumpor te služi kao alternativa pacijentima koji boluju od šećerne bolesti, a alergični su na sumpor. Koriste se kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim skupinama uglavnom za „pokrivanje“ postprandijalne hiperglikemije (40).

*Tiazolidindioni* (glitazoni) djeluju smanjujući perifernu rezistenciju na inzulin (8, 40). Ligandi su receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*, PPAR- $\gamma$ ). Putem PPAR- $\gamma$  moduliraju gene uključene u metabolizam lipida i glukoze, signalizaciju inzulinom te diferencijaciju adipocita. Upravo taj mehanizam djelovanja putem genskih receptora je zaslužan za spori početak djelovanja te prestanak djelovanja u trajanju od nekoliko tjedana ili mjeseci. Poput bigvanida, imaju dobar učinak na razinu glukoze u krvi, a da ne povećavaju rizik za razvoj hipoglikemije (40).

Tiazolidindioni imaju dobar učinak na lipidogram povećavajući razinu HDL-a i snižavanjem razine triglicerida. Također, imaju i protuupalni i antiatersklerotski učinak (8). U pacijenata liječenih tiazolidindionima uočeno je povećano zadržavanje tekućine, porast tjelesne težine, učestalija pojava makularnog edema te povećan broj prijeloma kostiju u žena zbog smanjenog nastajanja osteoblasta (40).

*Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza*, akarboza i miglitol, svoj učinak ostvaruju u proksimalnim dijelovima tankog crijeva (dvanaesnik i jejunum). Enzimi  $\alpha$ -amilaza i  $\alpha$ -glukozidaza vezani su za crijevnu sluznicu te razgrađuju oligosaharide i disaharide na monosaharide (glukoza i fruktoza) koji se zatim mogu apsorbirati iz probavnog trakta. Akarboza inhibira  $\alpha$ -amilazu, dok miglitol, koji nije registriran u RH, ne inhibira. Njihovom inhibicijom sprječava se razgradnja u dvanaesniku i jejunumu te usporava probava i apsorpcija u distalnom dijelu tankog crijeva. Tim mehanizmom inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza smanjuju postprandijalni porast glukoze u krvi (40). Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza u monoterapiji imaju umjeren učinak, dok u kombinaciji s ostalim oralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti imaju izraženiji učinak (8, 40). Glavne nuspojave poput nadimanja, proljeva i abdominalne boli posljedica su mehanizma djelovanja kada neprobavljeni ugljikohidrati fermentiraju u kratkolančane masne kiseline pri čemu se proizvodi plin (40).

*SGLT-2 inhibitori* djeluju reducirajući reapsorpciju glukoze u proksimalnim tubulima bubrega. Rezultat toga mehanizma djelovanja je smanjenje cirkulirajuće glukoze neovisno o učinku inzulina. Prag reapsorpcije glukoze u bubrezima zdravih pojedinaca dostiže se pri koncentraciji glukoze u krvi od  $\approx 10$  mmol/L, dok kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 dolazi do *up-regulacije* sa povišenjem praga, a samim time i pogoršanjem bolesti (44). Djelovanje putem SGLT-2 proteina proksimalnih tubula učinkovita je terapijska metoda jer su upravo oni odgovorni za 90% reapsorpcije filtrirane glukoze. Indicirani su i u pretilih i hipertenzivnih dijabetičara zbog učinka na gubitak tjelesne mase te antihipertenzivnog djelovanja. Studije pokazuju i njihov kardioprotektivni i nefroprotektivni učinak zbog čega je njihovo propisivanje u porastu (44). Rizik hipoglikemije u monoterapiji i u kombinaciji s metforminom je nizak. Ne primjenjuju se u pacijenata sa renalnim zatajenjem s  $GFR < 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Dodatna su opcija u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, a koji nisu spremni započeti liječenje inzulinom (45).

*Inhibitori DPP-4* svoj učinak ostvaruju inhibicijom enzima DPP-4 čime sprječavaju ili usporavaju razgradnju GLP-1 i time povećavaju njegovu razinu u krvi (46). Povećana cirkulirajuća razina GLP-1 povećava lučenje inzulina i smanjuje razinu glukagona u krvi

rezultat čega je smanjenje razine glukoze u krvi i smanjenje postprandijalnog porasta glukoze (40). Korištenje inhibitora DPP-4 u trajanju od jedne godine dovodi do prosječnog sniženja HbA1c od 0,5 do 0,7% (47). Najvažnija i najčešća indikacija za korištenje ove skupine hipoglikemika je nedovoljno dobra kontrola glikemije monoterapijom metforminom. U kombinaciji s inzulinom pokazuju smanjeni broj epizoda hipoglikemije zbog smanjenja doze inzulina. Ne povećavaju ili blago snižavaju rizik hipoglikemije te nemaju učinak na tjelesnu masu bolesnika. U odnosu na druge oralne hipoglikemike, inhibitori DPP-4 pokazuju izraženije sniženje ukupnog kolesterola i triglicerida. Prednost inhibitora DPP-4 je njihova učinkovitost i sigurna primjena u bolesnika sa smanjenom renalnom funkcijom (47). Nazofaringitis, upale gornjih dišnih puteva i glavobolje, koji se rijetko javljaju, su glavni neželjeni štetni učinci (40). Kontraindicirani su tijekom trudnoće i laktacije (47), a primjena u terapiji šećerne bolesti tipa 1 nema čvrste podloge u mehanizmu djelovanja.

### **1.7.3. Injektabilni neinzulinski lijekovi**

Analozi GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*) receptora svoj hipoglikemički učinak ostvaruju imitirajući djelovanje inkretina GLP-1. GLP-1 je inkretin kojega izlučuju L-stanice gastrointestinalnog sustava potaknute hranjenjem. On djeluje na gušteraču gdje stimulira otpuštanje inzulina čak i prije porasta razine glukoze u krvi. Također, inkretini odgađaju pražnjenje želuca te koče sekreciju glukagona, oboje poželjno u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (48). GLP-1 analozi smanjuju inzulinsku rezistenciju popravkom inzulinske signalizacije te redukcijom hepatalne glukoneogeneze povećavajući unos glukoze u mišiće i adipocite. Posljedično, imaju pozitivan učinak na *HOMA-beta score* (engl. *Homeostatic model assessment beta score*) te proinzulinsko-inzulinski omjer. Osim sniženja glukoze, analozi GLP-1 receptora pokazuju brojne druge učinke na druge organske sustave. Analozi GLP-1 receptora imaju antihipertenzivan učinak te pozitivno djeluju na kontraktilnost miokarda, endotel krvnih žila te lipidogram. Također, djeluju neuroprotektivno s učinkom na pamćenje, kognitivnost i prostorno učenje te imaju o dozi ovisan i progresivan učinak na gubitak tjelesne mase (49). Mučnina i povraćanje najčešći su neželjeni učinci terapije lijekovima ove skupine (40).

### **1.7.4. Inzulin**

Cilj inzulinske terapije je postići i održavati fiziološke razine glukoze u krvi što preciznijom imitacijom lučenja inzulina iz gušterače (1). Pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 1

najčešće odmah po dijagnozi zahtijevaju inzulinsku terapiju, uz iznimku pacijenata koji boluju od LADA podtipa dijabetesa koji u počecima liječenja mogu biti liječeni kao i pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 (50). Liječenje inzulinom kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 potrebno je, privremeno ili trajno, u onih pacijenata koji ni uz maksimalno podnošljive doze oralnih hipoglikemika ne uspijevaju postići ciljne razine glukoze u krvi; u onih pacijenata, koji su ili neliječeni ili prethodno liječeni lijekovima za šećernu bolest, a zajedno sa simptomima šećerne bolesti imaju HbA1c >10%; u pacijenata koji uz šećernu bolest imaju oštećenu renalnu i hepatalnu funkciju koje kontraindiciraju primjenu oralnih hipoglikemika te u akutno oboljelih i hospitaliziranih osoba sa šećernom bolešću. U većine pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, a koji zahtijevaju inzulinsku terapiju, i dalje je prisutno određeno endogeno lučenje inzulina i zbog toga ti pacijenti zahtijevaju individualan pristup te prilagodbu doze inzulina endogenoj proizvodnji inzulina, perifernoj inzulinskoj rezistenciji i hepatalnoj glukoneogenezi (51).

Najčešće nuspojave pri liječenju inzulinskim pripravcima su hipoglikemije i povećanje tjelesne mase. Studije pokazuju da 7-15% pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 liječenih inzulinom doživi barem jednu epizodu hipoglikemije godišnje, a da 1-2% doživi i tešku hipoglikemiju (52, 53). Svako intenziviranje inzulinske terapije, korištenje derivata sulfonilureje, smanjen energetske unos, neredoviti obroci i konzumacija alkohola, nedovoljna fizička aktivnost, slabljenje funkcije bubrega i trajanje šećerne bolesti povećavaju rizik od hipoglikemije. Također, postoje studije koje su pokazale da pacijenti koji u anamnezi imaju jednu ili više teških hipoglikemija imaju dva do četiri puta veću stopu smrtnosti te se zbog toga hipoglikemija smatra indikatorom povećanog rizika od smrti i, stoga, krajnje nepoželjnom nuspojavom pri liječenju pacijenata koji boluju od šećerne bolesti (51).

Liječenje je moguće kombinacijom oralnih hipoglikemika s jednom dozom bazalnog inzulina (*basal-oral* shema), s jednom, dvije ili tri doze bifazičnih inzulina, ili primjenom intenzivirane inzulinske terapije (*basal-bolus* shema). Također, postoji i *basal-plus* shema koja znači dodavanje jedne do dvije doze brzodjelujućeg inzulina na otprije korištenu *basal-oral* shemu te predstavlja intenziviranje terapije. Dodatna opcija je i korištenje dnevne doze metformina uz dodatak brzodjelujućih pripravaka dva do četiri puta na dan neposredno prije velikih obroka (51).

S obzirom na vrijeme početka djelovanja i duljinu trajanja učinka inzulini se dijele na kratkodjelujuće, brzodjelujuće, srednjudgodjelujuće, dugodjelujuće te inzuline bifazičnog djelovanja (40). Iako se u nekim dijelovima svijeta još uvijek koriste inzulini animalnog

pоријекла (visoko purificirani ekstrakti goveđe ili svinjske gušterače), danas su većinom u upotrebi humani inzulini, odnosno inzulinski analozi (54).

Kratkodjelujući inzulin (regularni inzulin) proizvodi se tehnikom rekombinantne DNA s ciljem proizvodnje molekula istovjetnih humanom inzulinu. Početak učinka regularnog inzulina je unutar 30 minuta s maksimalnim vrijednostima od 2 do 3 sata nakon supkutane primjene, dok učinak traje od 5 do 8 sati. Pri visokim koncentracijama molekule regularnog inzulina formiraju heksamere što dovodi do kasnijeg početka djelovanja te produžuje vrijeme potrebno za postizanje maksimalnog učinka (40). Nakon supkutane primjene, injicirani inzulin se razrijedi intersticijalnom tekućinom te se heksameri cijepaju na dimere, a dimeri na monomere što rezultira trima različitim brzinama apsorpcije. Zbog toga, regularni inzulin se primjenjuje 30-45 minuta prije obroka. Jedini je inzulin odobren za intravensku uporabu. Razrijeđenje regularnog inzulina krvlju dovodi do cijepanja heksamera do monomera brže nego kod supkutane primjene. To ga čini iznimno korisnim pri liječenju dijabetičke ketoacidoze te pri brznoj potrebi za djelovanjem inzulina nakon operacije ili tijekom akutne infekcije (40).

Brzodjelujući inzulinski analozi su pripravci koji nadomještaju inzulin za vrijeme obroka. Imitiraju fiziološko lučenje inzulina. Trenutačno su dostupna tri brzodjelujuća inzulinska analoga: inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin te modificirani (još brži) inzulin aspart (40). Koriste se u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima ili u kombinaciji sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinom (51). Ukupno trajanje učinka je od 3 do 5 sati, a nastup djelovanja za 5-15 minuta nakon primjene (40).

Inzulini srednje dugog djelovanja su na hrvatskom tržištu prisutni (51) kao neutralni protamin Hagedorn (NPH) inzulin (40). Netopljive su suspenzije inzulina u kombinaciji s proteinom protaminom i cinkovim ionima s ciljem odgađanja apsorpcije i početka djelovanja (40, 51). Početak djelovanja NPH inzulina je unutar 1.5 sati od primjene s maksimalnim učinkom od 4 do 12 sati nakon primjene, dok učinci NPH inzulina traju od 18 do 20 sati. Najčešće se koriste kao bazalni inzulini dva puta na dan (51). Varijabilnost apsorpcije iznosi 50%, relativno je nepredvidljivog djelovanja te je dostupnost drugih dugodjelujućih inzulina (analogi) predvidljivijeg djelovanja dovelo je do toga da se rjeđe primjenjuje (40).

Inzulinski pripravci s bifazičnim djelovanjem mješavine su brzodjelujućih inzulina (lispro, aspart i glulizin) te istih inzulina (ranije NPH) kristaliziranih s protaminom što pruža djelovanje srednje dugog inzulina (45). Ovisno o proizvođaču, suspenzije dolaze u različitim omjerima. Upotrebljavaju se neposredno prije ili tijekom obroka. Glavna prednost primjene inzulinskih pripravaka s bifazičnim djelovanjem je što istom injekcijom pružaju bazalnu razinu inzulina te



pokrivaju prandijalne potrebe. Pacijentima koji ne mogu regulirati glikemiju i nisu u mogućnosti provoditi *basal-bolus* shemu smatra se opravdanim provoditi liječenje inzulinskim pripravcima s bifazičnim djelovanjem. U odnosu na druge inzulinske pripravke češće dovode do povećanja tjelesne mase i češće uzrokuju blaže hipoglikemije (45). Osim ovih pripravaka inzulina s bifazičnim djelovanjem, postoji i kombinacija bazalnog inzulina degludec s brzodjelujućim inzulinom aspart u kojoj je zadržan profil djelovanja pojedinačnih pripravaka. U pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 pružaju bolju regulaciju postprandijalne glikemije primjenom uz obrok u odnosu na primjenu samog bazalnog inzulina te nižu stopu noćnih hipoglikemija u odnosu na primjenu samog inzulina glargin ili bilo kojeg drugog bazalnog inzulina. U odnosu na bifazični pripravak aspart inzulina (30/70) u osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2, kombinacija degludec i aspart inzulina pokazuju slične rezultate regulacije HbA1c uz bolju regulaciju glikemije natašte i nižu incidenciju ukupnih i noćnih hipoglikemija (45). Učestalost primjene ovih pripravaka opada.

Dugodjelujući inzulinski pripravci bazalni su inzulinski analozi najčešće korišteni jedan put dnevno sa svrhom nadomještanja bazalne sekrecije inzulina iz gušterače (40, 51).

Detemir je inzulinski analog dugog djelovanja. Određenim promjenama u strukturi omogućeno je jače međusobno vezanje molekula detemir inzulina u supkutanom tkivu te reverzibilno vezanje za albumin. Djelovanje mu je ovisno o dozi, s početkom djelovanja od 1 do 2 sata nakon primjene i s trajanjem učinka i do 24 sata. U odnosu na NPH inzulina pokazuje manju dnevnu varijabilnost glikemije natašte te manje noćnih hipoglikemija. Primjenom inzulina detemira omogućena je ravnomjerna te predvidiva koncentracija lijeka s manje vršnih koncentracija. Kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 pruža regulaciju glikemije i HbA1c usporedivu s inzulinom glargin te je povezan s manjim porastom tjelesne mase (40, 51).

Glargin je prvi topljivi inzulinski analog dugog djelovanja širokog platoa koncentracije u plazmi bez izražene vršne aktivnosti. Inzulina glargin (100 jedinica inzulina u 1 ml) je zbog svoje formulacije i kiselog pH (4,0) topljiv u kiselom mediju te se supkutanom primjenom taloži pri neutralnom tjelesnom pH. To omogućava postupno otpuštanje molekula inzulina sa postizanjem niske, ali kontinuirane razine cirkulirajućeg inzulina. Međutim, zbog svoje kiselosti, ne smije se miješati s drugim inzulinama. Početak djelovanja je spor, od 1 do 1,5 sati od primjene s maksimalnim učinkom od 4 do 6 sati i trajanjem učinka od 11 do 24 sata (40). Dostupna je nova formulacija glargina, glargin U-300, tako nazvana zbog 300 jedinica inzulina u 1 ml (51). S glarginom U-300 moguće je još duže djelovanje i do 36 sati sa značajno nižom intraindividualnom varijabilnošću. Također, pacijentima koji koriste glargin U-300 omogućeno

je fleksibilnije vrijeme doziranja i do 3 sata prije ili poslije uobičajenog vremena primjene, bez narušavanja regulacije glikemije te pojave hipoglikemije. Smanjen je rizik od dnevne i noćne hipoglikemije u odnosu na liječenje starijim oblikom glargina (100 jedinica inzulina u 1 ml) u svim kombinacijama glargina i oralnih hipoglikemika. Siguran je za uporabu u starijih od 65 godina te u osoba s oštećenom renalnom i hepatalnom funkcijom. S jednakom učinkovitošću snizuje vrijednosti HbA1c u odnosu na stariji glargin inzulin, s time što u dijela korisnika zahtijeva određeno povećanje doze za postizanje ciljnih vrijednosti (51).

Inzulin degludec je, kao i glargin U-300, predstavnik druge generacije inzulinskih analoga s dugim djelovanjem. Supkutanim injiciranjem nakupljaju se heksameri molekula degludeca te dolazi do odvajanja monomera sa sporim i kontinuiranim otpuštanjem degludeca u krvotok i djelovanjem lijeka duljim od 42 sata. Dinamička ravnoteža postiže se za nekoliko dana, bez nakupljanja u krvotoku, sa ravnomjerno raspoređenim djelovanjem tijekom dana i sa četiri puta manjom varijabilnošću u odnosu na inzulin glargin U-100. Degludec omogućuje fleksibilno vrijeme primjene uz najmanje 8 sati između dvije doze bez da se ugrozi djelotvornost ili poveća rizik za hipoglikemijom. Smatra se sigurnim u starijih od 65 godina, u osoba sa oštećenom renalnom i hepatalnom funkcijom te u djece starije od 1 godine (51).

## 1.8. Lipidogram

Lipidi su raznovrsna skupina makromolekula (55) s funkcijom skladištenja energije, signalizacije te građe staničnih membrana (56). Građeni su od neesterificiranog kolesterola, triglicerida, fosfolipida te proteina (57). Svoja specifična metabolička obilježja i procese lipidi duguju kemijsko-fizikalnim svojstvima koja rezultiraju njihovom netopljivošću (55). Poremećaji apsorpcije lipida, poremećaji lipoproteina te poremećaji nakupljanja lipida tri su osnovne patofiziološke skupine poremećaja metabolizma lipida koje uzrokuju stanja hipertrigliceridemije, hiperkolesterolemije te hiperlipoproteinemije s posljedičnim kliničkim manifestacijama poput aterosklerotske kardiovaskularne bolesti te koronarne bolesti srca (55, 58). Lipidogram je skup testova koji se koriste za mjerenje ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL), lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) i triglicerida te je značaj lipidograma upravo taj što pruža izrazitu pomoć u prevenciji, dijagnozi i liječenju navedenih bolesti (57). Razina lipida u krvi jasan je indikator rizika za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti te koronarne bolesti srca (58). Najčešći razlozi za određivanje lipidograma u odrasloj populaciji su *screening* test zbog obiteljske anamneze lipidnih poremećaja, praćenje učinka terapije za snižavanje razine lipida u

krvi, praćenje liječenja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti te pankreatitis (43). Iako su razine kolesterola u krvi relativno stabilne, razine triglicerida variraju iz dana u dan te porastu nakon obroka. Upravo zbog toga, lipidni testovi za lipidogram se provode nakon 12-satnog posta. Također, za preciznije rezultate testova, savjetuje se ne uzimanje terapije za snižavanje razine lipida u krvi za vrijeme testiranja te ukoliko pacijent prolazi kroz stresni period ili stanje bolesti za to vrijeme se savjetuje ne činiti lipidne testove (58).

### **1.9. Dijabetička dislipidemija**

Šećerna bolest povezana je s rizikom od ranog razvoja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (59). Jedan od mehanizama koji doprinosi nastanku ateroskleroze, svakako je i prisutnost dijabetičke dislipidemije. Dijabetička dislipidemija karakterizirana je povišenim trigliceridima, sniženim HDL-om, povišenim LDL-om s prevladavanjem LDL čestica male gustoće (60). Laboratorijski nalazi visokih vrijednosti triglicerida i niskih vrijednosti HDL-a uobičajeni su godinama prije klinički značajne hiperglikemije te ih se smatra neovisnim rizičnim faktorima za razvoj kardiovaskularne, ali i šećerne bolesti (dvosmjerni odnos dijabetesa i dislipidemije). Kod bolesnika sa šećernom bolešću razni faktori utječu na razvoj dislipidemije i kasnije kardiovaskularne bolesti, uključujući inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i adipocitokine. Cirkulirajuće molekule LDL-a ne sudjeluju izravno u aterogenezi, ali strukturalnom promjenom apoB (apolipoproteinB) molekula omogućuju razvoj pjenušavih stanica (početni stadij aterogeneze). Glikirani LDL je podložan oksidaciji te ima aterogeno djelovanje. Inzulinska terapija i dobra glikemijska kontrola povećavaju djelovanje lipoprotein lipaze i time produkciju HDL-a (59). Šećerna bolest smanjuje antioksidativne i antiinflamatorne učinke HDL-a i time sprječava HDL u zaštiti LDL-a od aterogenetske modifikacije. Također, disfunkcionalni HDL ne može spriječiti inhibiciju vazorelaksacije uzrokovane oksidiranim LDL-om (59). Kvalitetna kontrola dislipidemije je od iznimnog značaja u sprječavanju razvoja kardiovaskularne bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću te se postiže promjenom životnih navika, kontrolom šećerne bolesti i statinima (60).

### **1.10. Dosadašnja istraživanja**

Studije pokazuju da inzulinska terapija utječe na metabolizam lipida, točnije da vrijednosti HDL-a rastu nakon primjene inzulinske terapije (52, 53). U studiji koju su proveli Aslan i sur. došlo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti triglicerida, dok je u studiji koju su proveli

Mesotten i sur. došlo do njihovog statistički značajnog usporenja porasta. Međutim, utjecaj inzulinske terapije na vrijednosti LDL-a razlikuje se među studijama, na primjer, u studiji koju su proveli Aslan i sur. vrijednosti LDL-a nisu se statistički promijenile, dok je u studiji koju su proveli Mesotten i sur. došlo do statistički značajnog porasta vrijednosti LDL-a nakon primjene inzulinske terapije u skupini kritičnih bolesnika liječenih na jedinici intenzivne njege (52, 53). Pretraživanjem literature nismo pronašli studije koje su proučavale utjecaj inzulina glargin U-300 i inzulina degludec na kolesterol, ALT, AST, bilirubin, GGT, ureu, kreatinin, ITM i tjelesnu masu koji su ispitivani u našoj studiji.

Inzulini glargin U-300 i degludec najnoviji su bazalni inzulini na tržištu te su dosadašnje studije, koje uspoređuju njihovu učinkovitost, usmjerene na regulaciju glikemije i sigurnost primjene. Pretražujući literaturu uočeno je kako ne postoji jasan zaključak koji je od navedenih inzulina sigurniji za upotrebu, koji inzulin pruža bolju kontrolu glikemije i vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i koji od inzulina ostvaruje svoj učinak s manjim rizikom od hipoglikemije (61-65).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

### Cilj istraživanja:

Utvrđiti je li došlo do promjene u vrijednostima lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nakon uvođenja inzulinske terapije (degludecom ili glarginom U-300) te utvrđiti je li promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara veća nakon korištenja jednog inzulina u odnosu na korištenje drugog inzulina.

### Hipoteze:

1. Vrijednosti lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara bit će bolje regulirane nakon liječenja degludecom, nego bez inzulinske terapije.
2. Vrijednosti lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara bit će bolje regulirane nakon liječenja glarginom U-300, nego bez inzulinske terapije.
3. Inzulini degludec i glargin U-300 jednako će djelovati na promjene u vrijednostima lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Istraživanje je provedeno na Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za dijabetologiju i endokrinologiju, Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Splitsko-dalmatinske županije te Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split odobrilo je sve postupke potrebne za provođenje ovoga istraživanja (2181-147-01/06/M.S.-20-12).

### **3.1. Ispitanici**

Ukupno je uključeno 25 bolesnika, od kojih je 23 završilo istraživanje. Svi ispitanici se redovito kontroliraju u Zavodu za dijabetologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanici iz ovoga istraživanja ispunjavali su uključne i isključne kriterije. Uključni kriteriji bili su bolovanje od šećerne bolesti tipa 2, u trajanju od najmanje jedne godine, dob ispod 65 godina s nedovoljnom regulacijom pri maksimalnoj ili submaksimalnoj dozi peroralnih hipoglikemika, s vrijednostima HbA1c > 7.5%, korištenje statinske terapije (ukoliko nisu koristili statine, bila im je određena terapija statinima). Također, ukoliko su ispitanici koristili antiagregacijsku terapiju acetilsalicilatima, bila im je privremeno prekinuta. Isključni kriteriji bili su terapija pioglitazonom, korištenje antikoagulantne terapije, bolesnici s bubrežnim zatajenjem sa Cl<sub>Kr</sub>< 60 ml/s, prisustvo maligne bolesti, kronične jetrene bolesti, teške kardiovaskularne bolesti uz preboljeni kardiovaskularni incident (CVI, IM) te postojanje reumatske i autoimune bolesti. Uz to, ispitanici su zamoljeni da nekoliko dana pred početak ispitivanja izbjegavaju vitaminske preparate i suplemente, da ne konzumiraju kavu, alkoholna pića, coca-colu te da 24 sata prije početka ispitivanja ne obavljaju nikakav teži tjelesni rad.

### **3.2. Vrsta i trajanje studije**

Provedeno je ukriženo istraživanje. Istraživanje se sastojalo od dva terapijska perioda. Nakon uključivanja ispitanika u istraživanje slijedio je *wash-out* period u kojemu se isključuje sva dotadašnja terapija i uključuje standardna doza metformina od 2x1000 mg tbl dnevno. Po završetku *wash-out* perioda ispitanici su se randomizirali u dvije skupine. Prva skupina sastoji se od 13 nasumično raspoređenih ispitanika koji su prvo koristili glargin U-300, a zatim degludec, dok je ostalih 10 nasumično raspoređenih ispitanika prvo koristilo degludec, a zatim glargin U-300. Prva točka istraživanja označavala je uvođenje jedne dnevne doze bazalnog inzulina degludec (Tresiba 100 jedinica/mL) uz metformin ili uvođenje jedne dnevne doze



bazalnog inzulina glargin U-300 (Toujeo 300 jedinica/mL) uz metformin prema redosljedu uključivanja u studiju.

Prvi terapijski period trajao je 12 tjedana. Po završetku prvog terapijskog perioda započeo je drugi *wash-out* period, također u trajanju od 7 dana, u kojem su ispitanici uzimali samo metformin. Zatim je slijedila zamjena inzulina te drugi terapijski period koji je, jednako kao i prvi terapijski period, trajao 12 tjedana. Sveukupno trajanje studije bilo je 26 tjedana.

### **3.3. Metode i uzorkovanje**

Kao primarni ishodi našeg istraživanja određeni su lipidogram (HDL, LDL, kolesterol, trigliceridi) i biokemijski parametri (ALT, AST, bilirubin, GGT, urati, urea, kreatinin). Također, pacijentima je izmjerena tjelesna visina, tjelesna masa i izračunat im je ITM. Uzorci su prikupljeni u periodu od 1. listopada 2018. godine do srpnja 2019. godine. Uzorkovanje ispitanika provodilo prije početka istraživanja te po završetku svake faze. Navedeni parametri određeni su standardnim biokemijskim metodama u centralnom laboratoriju KBC-a Split.

### **3.4. Statistička obrada**

Za statističku obradu podataka u ovoj studiji korišten je statistički program IBM SPSS Statistics, verzija 23 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Za testiranje hipoteza korišten je dvosmjerni upareni studentov t-test za zavisne uzorke. Sve korištene varijable su numeričke s dva uzorka za svaki test. Prvim testom (promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina glargin U-300) istraživali smo postoji li razlika u prosječnim vrijednostima ispitivanih parametara nakon korištenja inzulina glargin U-300, drugim testom (promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina degludec) istraživali smo postoji li razlika u prosječnim vrijednostima ispitivanih parametara nakon korištenja inzulina degludec te smo trećim testom (usporedba promjene u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina degludec u odnosu na inzulina glargin) ispitali postoji li razlika između rezultata dobivenih navedenim inzulinama. Podaci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Granica statističke značajnosti je postavljena pri  $P < 0.05$ .

#### **4. REZULTATI**

Provedeno istraživanje završilo je 23 ispitanika, od čega je 7 žena, a 16 muškaraca. Prosječna dob ispitanika na početku istraživanja iznosila je 57,57 godina (SD=6,91), dok je prosječna visina ispitanika iznosila 175,39 cm (SD=9,71). Na početku istraživanja prosječna tjelesna masa ispitanika iznosila je 89,37 kg (SD=14,30) te im je ITM iznosio 28,30 (SD=3,83). Navedeni antropometrijski parametri izmjereni na početku istraživanja prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Antropometrijski parametri na početku istraživanja (n=23)

Varijabla	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Dob (u godinama)	57,57	6,91
Tjelesna visina (cm)	175,39	9,71
Tjelesna masa (kg)	89,37	14,30
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	28,30	3,83
ITM (indeks tjelesne mase)		

Nakon 12-tjednog perioda korištenja inzulina glargin U-300 došlo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti HDL-a i LDL-a te statistički značajnog povišenja vrijednosti triglicerida. Vrijednost HDL-a snizila se za 0,100 mmol/L (P= 0,011, SD=0,173), vrijednost LDL-a snizila se za 0,491 mmol/L (P=0,009, SD=0,820), dok su se vrijednosti triglicerida povisile za 0,417 mmol/L (P=0,022, SD=0,812). Vrijednosti kolesterola, ALT-a, AST-a, bilirubina, GGT-a, urata, uree, kreatinina, tjelesne mase i ITM-a nisu se statistički značajno promijenile. Promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina glargin U-300 prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina glargin U-300 (n=23)

Parametri	Promjena aritmetičke sredine	Standardna devijacija	95% raspon pouzdanosti		P*
			Donja granica	Gornja granica	
ALT	1,913	7,495	-1,328	5,154	0,234
AST	-0,696	3,925	-2,393	1,002	0,404
Bilirubin	-0,009	2,322	-1,013	0,995	0,986
GGT	0,957	5,580	-1,456	3,369	0,420
HDL	-0,100	0,173	-0,175	-0,025	0,011
LDL	-0,491	0,820	-0,846	-0,137	0,009
Kolesterol	-0,317	1,077	-0,783	0,148	0,171
Trigliceridi	0,417	0,812	0,066	0,768	0,022
Urati	10,870	55,922	-13,313	35,052	0,361
Urea	0,012	1,183	-0,500	0,523	0,962
Kreatinin	0,130	8,593	-3,586	3,846	0,943
Tjelesna masa	0,435	2,107	-0,476	1,346	0,333
ITM	-0,236	1,487	-0,879	0,407	0,455

\*dvosmjerni upareni studentov t-test

Nakon 12-tjednog perioda korištenja inzulina degludec došlo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti HDL-a, uree i tjelesne mase te statistički značajnog povišenja vrijednosti triglicerida. Vrijednost HDL-a snizila se za 0,065 mmol/L (P=0,018, SD=0,123), vrijednost uree snizila se za 0,526 mmol/L (P=0,044, SD=1,181), tjelesna masa snizila se za 1,326 kg (P=0,013, SD=2,353), dok se vrijednost triglicerida povisila za 0,596 mmol/L (P=0,009, SD=0,998). Vrijednosti LDL-a, kolesterola, ALT-a, AST-a, bilirubina, GGT-a, urata, kreatinina i ITM-a nisu se statistički značajno promijenile. Promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih i antropometrijskih parametara nakon korištenja degludeca prikazane su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Promjena u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina degludec (n=23)

Parametri	Promjena aritmetičke sredine	Standardna devijacija	95% raspon pouzdanosti		P*
			Donja granica	Gornja granica	
ALT	-0,261	6,283	-2,978	2,456	0,844
AST	-0,870	4,883	-2,981	1,242	0,402
Bilirubin	-0,290	3,338	-1,734	1,153	0,680
GGT	-2,000	16,673	-9,210	5,210	0,571
HDL	-0,065	0,123	-0,118	-0,012	0,018
LDL	0,220	0,706	-0,086	0,525	0,150
Kolesterol	0,296	0,832	-0,064	0,655	0,102
Trigliceridi	0,596	0,998	0,164	1,027	0,009
Urati	0,024	39,612	-17,106	17,154	0,998
Urea	-0,526	1,181	-1,037	-0,016	0,044
Kreatinin	-1,043	7,871	-4,447	2,360	0,531
Tjelesna masa	-1,326	2,353	-2,344	-0,309	0,013
ITM	-0,113	1,678	-0,839	0,612	0,749

\* dvosmjerni upareni studentov t-test

Usporedba promjene u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina degludec u odnosu na inzulini glargin U-300 pokazuje statistički značajno smanjenje tjelesne mase, a statistički značajno povećanje LDL-a nakon korištenja degludeca u usporedbi s glarginom U-300. Tjelesna masa je nakon korištenja glargina U-300 porasla za 0,435 kg, dok se nakon korištenja degludeca smanjila za 1,326 kg. To znači da smanjenje tjelesne mase nakon korištenja degludeca, u odnosu na glargin U-300, ukupno iznosi 1,761 kg ( $P=0,010$ ,  $SD=3,007$ ). Vrijednosti LDL-a nakon korištenja glargina U-300 snizile su se za 0,491 mmol/L, dok su se nakon korištenja degludeca povisile za 0,220 mmol/L, što znači da povišenje LDL-a nakon korištenja degludeca, u usporedbi s glarginom U-300, ukupno iznosi 0,711 mmol/L ( $P=0,017$ ,  $SD=1,326$ ). Usporedba promjene u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina degludec u odnosu na inzulini glargin U-300 prikazana je u Tablici 4.

**Tablica 4.** Usporedba promjene u vrijednostima lipidograma, biokemijskih parametara i antropometrijskih parametara nakon korištenja inzulina degludec u odnosu na inzulini glargin U-300 ( $n=23$ )

Parametri	Razlika promjena aritmetičkih sredina parametara	Standardna devijacija	95% raspon pouzdanosti		P*
			Donja granica	Gornja granica	
ALT	-2,174	10,268	-6,614	2,266	0,321
AST	-0,174	4,997	-2,335	1,987	0,869
Bilirubin	-0,282	4,098	-2,054	1,490	0,745
GGT	-2,957	18,792	-11,083	5,170	0,459
HDL	0,035	0,192	-0,048	0,118	0,395
LDL	0,711	1,324	0,138	1,283	0,017
Kolesterol	0,613	1,553	-0,059	1,285	0,072
Trigliceridi	0,178	1,461	-0,453	0,810	0,564
Urati	-10,846	65,654	-39,237	17,545	0,437
Urea	-0,538	1,372	-1,131	0,055	0,073
Kreatinin	-1,174	10,543	-5,733	3,385	0,599
Tjelesna masa	-1,761	3,007	-3,061	-0,461	0,010
ITM	0,123	2,709	-1,049	1,294	0,830

\* dvosmjerni upareni studentov t-test

## **5. RASPRAVA**

Naša studija pokazala je statistički značajno sniženje LDL-a nakon korištenja inzulina glargin U-300, dok je u prethodno provedenoj studiji (Levitt Katz i sur.) nakon uvođenja inzulina glargin došlo do statistički značajnog usporenja porasta vrijednosti LDL-a te je nakon prilagodbe dobivenih rezultata vrijednostima HbA1c i pretilosti izgubilo statističku značajnost. Vrijednosti triglicerida nakon korištenja inzulina glargin U-300 u našoj studiji statistički su porasle što je u suprotnosti s navedenom studijom koja je pokazala statistički značajno sniženje vrijednosti triglicerida, prije i poslije prilagodbe dobivenih rezultata vrijednostima HbA1c i pretilosti. Vrijednosti HDL-a u našoj studiji statistički su se snizile. Međutim, u otprije navedenoj studiji, među ženskim ispitanicima došlo je do statistički značajnog porasta vrijednosti HDL-a, ali se nakon prilagodbe dobivenih rezultata vrijednostima HbA1c i pretilosti izgubila statistička značajnost, dok su među muškim ispitanicima vrijednosti HDL-a ostale nepromijenjene. Također, u našoj studiji vrijednosti kolesterola su se snizile, ali bez statističke značajnosti, dok je u prethodnoj studiji nakon uvođenja inzulina glargin došlo do statistički značajnog usporenja porasta vrijednosti kolesterola te je nakon prilagodbe dobivenih rezultata vrijednostima HbA1c i pretilosti izgubilo statističku značajnost. U našoj studiji nije zabilježena statistički značajna promjena u tjelesnoj masi i ITM-u nakon korištenja inzulina glargin U-300 što je sukladno s prethodno provedenom studijom gdje također nije došlo do statistički značajne promjene ITM-a (66). Promjene ostalih parametara (ALT, AST, bilirubin, GGT, urati, urea, kreatinin) nakon korištenja inzulina glargin U-300 u ovoj studiji ne pokazuju statističku značajnost. Pretraživanjem literature nismo pronašli podatak da je do sada provedena studija koja je istraživala te parametre i njihovu promjenu nakon korištenja inzulina glargin U-300.

Korištenje bazalnog inzulina degludec dovelo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti *HDL-a, uree i tjelesne mase* te statistički značajnog povišenja vrijednosti *triglicerida*. Prema našim saznanjima, do sada nije provedena studija koja je istraživala utjecaj inzulina degludec na parametre korištene u našoj studiji.

Usporedba promjene učinka bazalnih inzulina degludec i glargin U-300 na lipidogram, laboratorijske parametre te antropometrijske parametre u našem istraživanju pokazala je statistički značajno smanjenje tjelesne mase, a statistički značajno povišenje vrijednosti LDL-a nakon korištenja degludeca u odnosu na glargina U-300, što nije očekivano s obzirom na prije provedene studije (67, 68). Dobiveni rezultati nisu u skladu sa studijom koju su proveli Marso i sur. i čija studija nije pokazala statistički značajne razlike u tjelesnoj masi, ITM-u, HDL-u, LDL-u, kolesterolu i trigliceridima (68). Također, studija koju su proveli Zhou i sur. pokazala je statistički značajno povećanje tjelesne mase nakon korištenja inzulina degludec u odnosu na



inzulin glargin što je u suprotnosti s rezultatima naše studije (67). Ostali parametri uspoređivani između inzulina degludec i inzulina glargin U-300 u našoj studiji (ALT, AST, bilirubin, GGT, urati, urea, kreatinin) ne pokazuju statistički značajnu razliku. Pretraživanjem literature nismo pronašli podatak da je do sada provedena studija koja je usporedila učinke inzulina na te parametre.

Moguće ograničenje našeg istraživanja bio je mali broj ispitanika. Mali broj ispitanika u istraživanju povećava vjerojatnost da i pojedino odstupanje pojedinaca u provođenju terapije, načinu prehrane i provođenju zdravih životnih navika važnih za uspješnu kontrolu glikemije i usporavanje razvoja bolesti može narušiti ostale rezultate, za što bi vjerojatnost bila manja s porastom broja ispitanika u istraživanju. Nadalje, pacijentima je tek započeto liječenje inzulinom koji su samostalno injicirali. Postizanje točne doze inzulina koja bi dovela do uspješne kontrole glikemije i bolesti često nije jednostavno i može zahtijevati ispravljanje dane doze dok se glikemija i bolest uspješno ne kontroliraju. Samostalno injiciranje inzulina odgovoran je postupak koji može biti narušen nepridržavanjem pravilnom vremenu i načinu injiciranja. Također, pacijenti iz ovog istraživanja praćeni su u periodu od 1. studenog 2018. godine do srpnja 2019. godine. Taj period obuhvaća blagdansko razdoblje Božića i Nove godine što je moglo dovesti do nepridržavanja režima pravilne prehrane i zdravih životnih navika rezultat čega može biti narušavanje kontrole šećerne bolesti, glikemije i parametara korištenih u ovom istraživanju. Međutim, studije s kojima su uspoređivani naši rezultati, uspoređivale su učinke inzulina degludec i inzulina glargin U-100. Studija koju su proveli Home i sur. usporedila je učinke inzulina glargin U-300 i inzulina glargin U-100 na kontrolu glikemije, vrijednosti Hb<sub>1c</sub> i učestalost noćnih hipoglikemija i pokazala da su učinci tih dvaju inzulina slični, dok je inzulin glargin U-300 sigurniji s manjim rizikom od noćnih hipoglikemija (78). Uzevši u obzir sličnost učinaka inzulina glargin U-300 u odnosu na inzulin glargin U-100, usporedili smo podatke dobivene u našoj studiji sa studijama koje su koristile inzulin glargin U-100. Moguće je da su navedena ograničenja našeg istraživanja dijelom utjecala na dobivene rezultate od kojih su neka u suprotnosti s otprije provedenim studijama koje su za cilj istraživale iste ishode (61, 68).

Primarni ishodi studije iz koje su uzeti podaci za naš diplomski rad bili su glukovarijabilnost, oksidacijski stres i parametri krvožilnih funkcija u dijabetičara. Podaci koje smo koristili u našoj studiji, sekundarni su ishodi originalne studije. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem pokazuju da pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, s neuspješno reguliranom glikemijom peroralnim lijekovima i kojima je potreban dodatak bazalnog inzulina

u liječenju, pokazuju određene promjene u promatranim parametrima nakon uvođenja bazalnog inzulina.

Uzevši u obzir utjecaj šećerne bolesti na metabolizam lipida i kronične komplikacije uzrokovane dijabetičkom dislipidemijom, očekivano je da inzulinska terapija dovede do bolje regulacije lipidnog metabolizma i time smanji rizik od razvoja komplikacija uzrokovanih dijabetičkom dislipidemijom. U jednoj ranije provedenoj studiji (Aslan i sur.) prikazano je da pacijentima liječenima kombinacijom sulfonilureje i metformina, kojima se sulfonilureja zamijeni inzulinskim analogima, dolazi do statistički značajnih promjena vrijednosti određenih laboratorijskih parametara korištenih u ovoj studiji. Nakon uvođenja inzulinske terapije došlo je do statistički značajnog smanjenja ukupnog kolesterola, triglicerida i statistički značajnog porasta vrijednosti HDL-C. Vrijednosti LDL-C statistički se nisu razlikovale prije i poslije uvođenja inzulinskih analoga u liječenje. Međutim, određene subfrakcije LDL-a postignu statistički značajne promjene, na primjer, subfrakcija LDL-1 postigne statistički značajni porast vrijednosti, dok subfrakcije LDL-3 i LDL-4 postignu statistički značajno sniženje vrijednosti nakon uvođenja inzulinske terapije (52).

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Liječenje ispitanika inzulinom glargin U-300 rezultiralo je sniženjem vrijednosti HDL-a i LDL-a te povišenjem vrijednosti triglicerida.
2. Liječenje ispitanika inzulinom degludec rezultiralo je sniženjem vrijednosti HDL-a, uree i tjelesne mase te povišenjem vrijednosti triglicerida.
3. Liječenje ispitanika degludecom dovodi do viših vrijednosti LDL-a i sniženja tjelesne mase u odnosu na liječenje ispitanika glarginom U-300.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2018. str. 2850-9.
2. Diabetes [Internet]. [citirano 10. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/diabetes>
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, i sur. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
4. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, i sur. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9601801.
5. Keith Campbell R. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2009;49(5):10-5.
6. Wright E, Scism-Bacon J, Glass L. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):308-14.
7. Deacon CF, Ahrén B. Physiology of Incretins in Health and Disease. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):293-306.
8. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006;3(3):153-65.
9. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced Expressions of Sodium-Glucose Cotransporters in the Kidneys of Diabetic Zucker Rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):27-30.
10. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
11. Kovač D, Aralica G, Fučkar Čupić D. Bolesti gušterače. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija 4*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 516-22.
12. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Diabetes mellitus [Internet]. [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>
13. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*. 2009;80/81:90-2.
14. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296-303.

15. Overview | Type 2 diabetes: prevention in people at high risk | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citirano 05. srpnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38>
16. Feller S, Boeing H, Pischon T. Body Mass Index, Waist Circumference, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(26):470-6.
17. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Complications. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2018. str. 2875-83.
18. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222-32.
19. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Hipoglikemija [Internet]. [citirano 13. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/hipoglikemija>
20. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>
21. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Dijabetična ketoacidoza [Internet]. [citirano 13. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/dijabeticna-ketoacidoza>
22. Mouri Mi, Badireddy M. Hyperglycemia [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>
23. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Neketotični hiperosmolarni sindrom [Internet]. [citirano 13. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/neketoticni-hiperosmolarni-sindrom>
24. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome | Diabetes Spectrum [Internet]. [citirano 13. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://spectrum.diabetesjournals.org/content/15/1/28>
25. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-70.

26. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol* [Internet]. 2014 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00205/abstract>
27. Emphysematous Cholecystitis - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citirano 10. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/emphysematous-cholecystitis>
28. Emphysematous Cholecystitis: Overview, Etiology and Pathophysiology, Presentation. 2020 [citirano 10. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/173885-overview>
29. Khare S, Pujahari AK. A Rare Case of Emphysematous Cholecystitis. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):13-4.
30. Vessby B. Dietary carbohydrates in diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(3 Suppl):742-6.
31. Gray A, Threlkeld RJ. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes [Internet]. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; 2019 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/>
32. Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, i sur. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *Ma RCW, urednik. PLoS Med.* 2016;13(7):1002087.
33. Beasley JM, Wylie-Rosett J. The Role of Dietary Proteins Among Persons with Diabetes. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(9):348.
34. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(7 Suppl 1):15-21.
35. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, i sur. Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(12):147-67.
36. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypryk K, i sur. Self-Monitoring of Blood Glucose in Diabetes: From Evidence to Clinical Reality in Central and Eastern Europe-Recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(7):460-75.
37. Continuous Glucose Monitoring (CGM) | 24 Hour Glucose Monitor [Internet]. *Dexcom.* 2016 [citirano 14. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.dexcom.com/continuous-glucose-monitoring>
38. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, i sur. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1



- Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):371-8.
39. Blum A. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clin Diabetes*. 2018;36(2):203-4.
40. Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-53.
41. Ganesan K, Rana MBM, Sultan S. Oral Hypoglycemic Medications [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>
42. Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2015;99(1):87-106.
43. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, i sur. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015;11(4):840-8.
44. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(2):84353.
45. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73-9.
46. Ahrén B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):517-33.
47. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol*. 2019;10:389.
48. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogues [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548500/>
49. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):413-21.
50. Davidson MB. Insulin Therapy: A Personal Approach. *Clin Diabetes*. 2015;33(3):123-35.
51. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman B. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Lijec Vjesn*. 2016;138.1-2:0-0.
52. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, i sur. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):1001-9.

53. Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, Kumeda Y. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):343-51.
54. Editor. Animal insulin was the first type of insulin to be administered to humans to control diabetes. Animal insulin is derived from cows and pigs. [Internet]. *Diabetes.* 2019 [citirano 23. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.co.uk/insulin/animal-insulin.html>
55. Gamulin S, Dusper B. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur., ur. *Patofiziologija 7.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 183-231.
56. IUPAC - lipids (L03571) [Internet]. [citirano 13. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://goldbook.iupac.org/terms/view/L03571>
57. Lee Y, Siddiqui WJ. Cholesterol Levels [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2019 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/>
58. Ahmed S, Shah P, Ahmed O. Biochemistry, Lipids [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citirano 15. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525952/>
59. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):203-19.
60. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism.* 2014;63(12):1469-79.
61. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, i sur. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia.* 2020;63(4):698-710.
62. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, i sur. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-54.
63. Yamabe M, Kuroda M, Hirose Y, Kamino H, Ohno H, Yoneda M. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec using flash glucose monitoring: A randomized cross-over study. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):352-7.

64. Aslan I, Kucuksayan E, Aslan M. Effect of insulin analog initiation therapy on LDL/HDL subfraction profile and HDL associated enzymes in type 2 diabetic patients. *Lipids Health Dis.* 2013;12:54.
65. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of Circulating Lipids to the Improved Outcome of Critical Illness by Glycemic Control with Intensive Insulin Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):219-26.
66. Levitt Katz LE, Bacha F, Gidding SS, Weinstock RS, El ghormli L, Libman I, i sur. Lipid Profiles, Inflammatory Markers, and Insulin Therapy in Youth with Type 2 Diabetes. *J Pediatr.* 2018;196:208-216.2.
67. Zhou W, Tao J, Zhou X, Chen H. Insulin Degludec, a Novel Ultra-Long-Acting Basal Insulin versus Insulin Glargine for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019;10(3):835-52.
68. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, i sur. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-32.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi ima li promjena u vrijednostima lipidograma i biokemijskih parametara u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nakon započinjanja liječenja degludecom i nakon započinjanja liječenja glarginom U-300. Nadalje, cilj je i utvrditi je li promjena u vrijednostima lipidograma i biokemijskih parametara veća nakon korištenja jednog inzulina u odnosu na korištenje drugog inzulina.

**ISPITANICI I METODE:** U ovo ukriženo istraživanje uključeno je 23 ispitanika koji se redovito kontroliraju na Zavodu za dijabetologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanici koji su sudjelovali u ovoj studiji bolovali su od šećerne bolesti najmanje jednu godinu i nisu postigli uspješnu kontrolu glikemije ni uz submaksimalne ni uz maksimalne doze oralnih hipoglikemika. Nakon uključivanja ispitanika u istraživanje slijedi *wash-out* period u kojemu se isključuje sva dotadašnja terapija i uključuje standardna doza metformina od 2x1000 mg tbl dnevno. Po završetku *wash-out* perioda ispitanici se randomiziraju u dvije skupine. Nulta točka istraživanja označava uvođenje jedne dnevne doze bazalnog inzulina degludec (Tresiba 100 jedinica/mL) uz metformin skupini 1 te uvođenje jedne dnevne doze bazalnog inzulina glargin U-300 (Toujeo 300 jedinica/mL) uz metformin skupini 2. Prvi terapijski traje 12 tjedana. Po završetku prvog terapijskog perioda započinje drugi *wash-out* period, također u trajanju od 7 dana, u kojemu ispitanici uzimaju samo metformin. Zatim slijedi zamjena inzulina među skupinama te drugi terapijski period koji, jednako kao i prvi terapijski period, traje 12 tjedana. Sveukupno trajanje studije je 26 tjedana. Primarni ishodi našeg istraživanja određeni su lipidogram (HDL, LDL, kolesterol, trigliceridi) i biokemijski parametri (ALT, AST, bilirubin, GGT, urati, urea, kreatinin).

**REZULTATI:** Nakon 12-tjednog perioda korištenja inzulina glargin U-300 došlo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti HDL-a ( $P=0,011$ ,  $SD=0,173$ ) i LDL-a ( $P=0,009$ ,  $SD=0,820$ ) te statistički značajnog povišenja vrijednosti triglicerida ( $P=0,022$ ,  $SD=0,812$ ). Nakon 12-tjednog perioda korištenja inzulina degludec došlo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti HDL-a ( $P=0,018$ ,  $SD=0,123$ ), uree ( $P=0,044$ ,  $SD=1,181$ ) i tjelesne mase ( $P=0,013$ ,  $SD=2,353$ ) te statistički značajnog povišenja vrijednosti triglicerida ( $P=0,009$ ,  $SD=0,998$ ). Usporedba promjene u vrijednostima ispitivanih parametara pokazuje statistički značajno smanjenje tjelesne mase ( $P=0,010$ ,  $SD=3,007$ ), a statistički značajno povećanje LDL-a ( $P=0,017$ ,  $SD=1,326$ ) nakon korištenja degludeca u usporedbi nakon korištenja glargina U-300. Promjene vrijednosti kolesterola, ALT-a, AST-a, bilirubina, GGT-a, urata, kreatinina i ITM-a ne pokazuju statistički značajne razlike nakon korištenja glargina U-300, nakon korištenja degludeca i nakon usporedbe učinaka navedenih inzulina na te parametre.

**ZAKLJUČCI:** Liječenje ispitanika inzulinom glargin U-300 rezultiralo je sniženjem vrijednosti HDL-a i LDL-a te povišenjem vrijednosti triglicerida, dok je liječenje ispitanika inzulinom degludec rezultiralo sniženjem vrijednosti HDL-a, uree i tjelesne mase te povišenjem vrijednosti triglicerida. Liječenje ispitanika degludecom dovodi do viših vrijednosti LDL-a i sniženja tjelesne mase u odnosu na liječenje ispitanika glarginom U-300.

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Changes in lipid status and other biochemical parameters in patients with type 2 diabetes starting insulin treatment

**OBJECTIVES:** To determine whether there are changes in lipidogram values and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes after initiation of degludec treatment and after initiation of U-300 glargine therapy. Furthermore, the aim is to determine whether the change in lipidogram values and biochemical parameters is greater after the use of one insulin compared to the use of another insulin.

**PATIENTS AND METHODS:** This crossover study included 23 subjects who are regularly monitored at the Department of Diabetology of the University Hospital of Split. Subjects who participated in this study had diabetes for at least one year and did not achieve successful glycemic control with either submaximal or maximal doses of oral hypoglycemics. After inclusion of the subjects in the study, there is a wash-out period in which all previous therapy is excluded and includes a standard dose of metformin of 2x1000 mg tbl per day. At the end of the wash-out period, subjects were randomized into two groups. Zero point of the study indicates the introduction of one daily dose of basal insulin degludec (Tresiba 100 units / mL) with metformin group 1 and the introduction of one daily dose of basal insulin glargine U-300 (Toujeo 300 units / mL) with metformin group 2. The first therapeutic lasts 12 weeks. Upon completion of the first treatment period, a second wash-out period begins, also lasting 7 days, in which subjects take only metformin. This is followed by insulin replacement between groups and a second treatment period that, like the first treatment period, lasts 12 weeks. The total duration of the study was 26 weeks. The primary outcomes of our study were determined by lipidogram (HDL, LDL, cholesterol, triglycerides) and biochemical parameters (ALT, AST, bilirubin, GGT, urate, urea, creatinine).

**RESULTS:** After a 12-week period of insulin glargine U-300 use, there was a statistically significant decrease in HDL ( $P = 0.011$ ,  $SD = 0.173$ ) and LDL ( $P = 0.009$ ,  $SD = 0.820$ ) and a statistically significant increase in triglycerides ( $P = 0.022$ ,  $SD = 0.812$ ). After a 12-week period of degludec insulin use, there was a statistically significant decrease in HDL ( $P = 0.018$ ,  $SD = 0.123$ ), urea ( $P = 0.044$ ,  $SD = 1.181$ ) and body weight ( $P = 0.013$ ,  $SD = 2.353$ ). and a statistically significant increase in triglyceride values ( $P = 0.009$ ,  $SD = 0.998$ ). Comparison of the change in the values of the examined parameters shows a statistically significant decrease in body weight ( $P = 0.010$ ,  $SD = 3.007$ ), and a statistically significant increase in LDL ( $P = 0.017$ ,  $SD = 1.326$ ) after using degludec compared to after using glargine U-300. Changes in cholesterol, ALT, AST, bilirubin, GGT, urate, creatinine, and BMI did not show statistically significant



differences after U-300 glargine use, after degludec, and after comparing the effects of these insulins on these parameters.

**CONCLUSIONS:** Treatment of subjects with insulin glargine U-300 resulted in a decrease in HDL and LDL and an increase in triglycerides, while treatment of subjects with insulin degludec resulted in a decrease in HDL, urea and body weight and a increase in triglycerides. Treatment of subjects with degludec leads to higher LDL values and weight loss compared to treatment of subjects with glargine U-300.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Božo Smajić

Datum i mjesto rođenja: 25.01.1996., Split

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Drniška 20, Split

E-mail: smajic.bozo@gmail.com

**ŠKOLOVANJE:**

2002.-2010. Osnovna škola Brda

2010.-2014. Opća gimnazija Marko Marulić

2014.-2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Napredno poznavanje engleskog jezika

Osnovno poznavanje talijanskog jezika

Vozačka dozvola B kategorije

Dobro služenje računalom i MS Office programom

Klavir i gitara

Fotografija

**DOSADAŠNJE AKTIVNOSTI:**

Demonstrator na Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju

Klinička praksa na Odjelu za traumatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice

Volontiranje - COVID-19 dijagnostika na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju