

# Utjecaj suplementacije kanabidiolom na parametre metabolizma glukoze u bolesnika s predijabetesom

---

Jukić, Bruna

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:374871>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-19**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Bruna Jukić**

**UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KANABIDILOM NA PARAMETRE  
METABOLIZMA GLUKOZE U BOLESNIKA S PREDIJABETESOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2023./2024.**

**Mentor:  
dr. sc. Marko Kumrić, dr. med.**

**Split, rujan 2024.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija, klasifikacija i epidemiologija predijabetesa .....	2
1.1.1. Definicija .....	2
1.1.2. Klasifikacija .....	2
1.2. Etiologija i rizični čimbenici .....	4
1.3. Patofiziologija šećerne bolesti .....	5
1.3.1. Šećerna bolest tip 1 .....	5
1.3.2. Šećerna bolest tip 2 .....	6
1.3.3. Drugi specifični tipovi šećerne bolesti .....	7
1.3.4. Gestacijski dijabetes .....	9
1.4. Komplikacije šećerne bolesti .....	10
1.4.1. Akutne komplikacije .....	10
1.4.2. Kronične komplikacije .....	12
1.5. Dijagnoza .....	17
1.5.1. Test mjerenja glukoze natašte .....	17
1.5.2. Oralni test toleracije glukoze (OGTT) .....	18
1.5.3. Glikirani hemoglobin .....	18
1.5.4. Nasumični test glukoze .....	19
1.6. Liječenje .....	19
1.6.1. Dijabetička dijeta .....	19
1.6.2. Tjelesna aktivnost .....	20
1.6.3. Samokontrola glukoze .....	21
1.6.4. Oralni hipoglikemici .....	21
1.6.5. Inzulin .....	25
1.7. Prognoza i prognostički čimbenici .....	25
1.8. Kanabidiol .....	26

1.8.1. Utjecaj kanabidiola na liječenje predijabetesa i šećerne bolesti .....	27
1.8.2. CBD u liječenju komplikacija šećerne bolesti .....	27
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	30
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	32
3.2. Ispitanici .....	33
3.3. Postupci .....	34
3.4. Statistička analiza.....	35
4. REZULTATI.....	36
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČCI.....	45
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	47
8. SAŽETAK.....	60
9. SUMMARY .....	62
10. ŽIVOTOPIS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## ZAHVALA

*Od srca zahvaljujem svom mentoru dr.sc. Marku Kumriću na vodstvu u izradi diplomskog rada. Hvala na nesebičnoj pomoći i stručnosti.*

*Hvala svim mojim prijateljima i obitelji na podršci i razumijevanju kroz sve ove godine. Hvala vam što ste se svim mojim uspjesima radovali kao da su vaši.*

*Za kraj, najveće hvala mojoj mami Zdravki, tati Anti i bratu Toniju čija mi je bezuvijetna ljubav i vječna podrška bila vjetar u leđa kroz cijeli život.*

## **POPIS KRATICA**

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

AGI – inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze (engl.  *$\alpha$ -glucosidase inhibitors*)

CBD – kanabidiol

DKA – Dijabetička ketoacidoza

DN – dijabetička nefropatija

DR – dijabetička retinopatija

GBM – glomerularna bazalna membrana

GDM – Gestacijski dijabetes melitus

GLP-1 RA – agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1

GUK – glukoza u krvi

HbA1c – glikirani hemoglobin

HHS – hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje

IGF – poremećaj glukoze natašte (engl. *Impaired fasting glucose*)

IGT – poremećaj tolerancije glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance*)

ITM – indeks tjelesne mase

LADA – Latentni autoimuni dijabetes kod odraslih (engl. *Latent autoimmune diabetes in adults*)

MODY – Adultni oblik dijabetesa u mlađoj dobi (engl. *Maturity onset diabetes of the young*)

NPDR – neproliferativna dijabetička retinopatija

OGTT – oralni test tolerancije glukoze (engl. *Oral glucose tolerance tests*)

PDR – proliferativna dijabetička retinopatija

RPG – test nasumičnog mjerenja glukoze (engl. *Random plasma glucose*)

SGLT2 – natrij-glukoza kotransporter 2 (engl. *Sodium-glucose co-transporter 2*)

ŠBT1 – šećerna bolest tip 1

ŠBT2 – šećerna bolest tip 2

THC –  $\Delta$ 9-tetrahidrokanabinol (engl. *delta-9-tetrahydrocannabinol*)

TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora  $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor*)

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

## **1. UVOD**



## 1.1. Definicija, klasifikacija i epidemiologija predijabetesa

### 1.1.1. Definicija

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) obuhvaća skupinu heterogenih metaboličkih poremećaja koji rezultiraju povećanjem koncentracije glukoze u krvi. Bolest je multifaktorijalna te se pod utjecajem okolišnih, potencijalno preventabilnih čimbenika, razvija u genetski osjetljivijih pojedinaca. Šećerna bolest je kronično stanje do kojeg dolazi zbog nedostatka inzulina ili rezistencije stanica na njega. Bolest je progresivnog karaktera i jedna je od najčešćih endokrinoloških bolesti današnjice. Stoga, ista zahtijeva ciljani probir otkrivanja i rano poduzimanje mjera za njezino liječenje posebice u rizičnim skupinama (1). Prije nastupa same šećerne bolesti vrijednosti glukoze u krvi variraju između referentnih i patoloških, povišene su iznad normalnih, ali nedovoljno visoke da bi se dijagnosticirala šećerna bolest. Takvo stanje abnormalnosti u homeostazi glukoze nazivamo predijabetesom (2). Radi se o oštećenju tolerancije glukoze natašte ili postprandijalno te predstavlja važan prediktor razvoja šećerne bolesti (3).

### 1.1.2. Klasifikacija

Prema podacima Američkog udruženja za šećernu bolest (engl. *American Diabetes Association*, ADA) iz 2018. godine, šećerna se bolest klasificira u četiri osnovna oblika: šećerna bolest tip 1 (ŠBT1), šećerna bolest tip 2 (ŠBT2), drugi specifični tipovi i gestacijski dijabetes. Svaki se od navedenih razlikuje prema svojoj etiologiji, terapijskom pristupu i prognozi (4).

**Tablica 1.** Klasifikacija šećerne bolesti

<b>Tip bolesti</b>	<b>Obilježja</b>
Tip 1	uzrokovano razaranjem $\beta$ -stanica gušterače i posljedičnim apsolutnim nedostatkom inzulina
Tip 2	uzrokovano inzulinskom rezistencijom i neodgovarajućim nadomjesnim inzulinskim lučenjem
Drugi specifični tipovi	uzrokovani drugim razlozima npr.: genskim poremećajem $\beta$ -stanične funkcije, genskim poremećajem inzulinskog djelovanja, bolestima egzokrinog dijela gušterače, lijekovima, kemikalijama
Gestacijski	Ispoljen ili dijagnosticiran prvi puta tijekom trudnoće

Preuzeto i prilagođeno prema: ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S19-S40.

### 1.1.3. Epidemiologija

Šećerna bolest četvrti je vodeći uzrok smrti u svijetu. Prema podacima iz 2021. godine, od ove bolesti godišnje umre 4 milijuna ljudi, što čini udio od 7,1% ukupne smrtnosti (6). Zbog konstantnog porasta broja oboljelih često govorimo o globaloj epidemiji, a učestalost diabetesa melitusa tipa 2 prati epidemiju pretilosti. Procjenjuje se da 537 milijuna ljudi u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću, s tim da polovica oboljelih nema postavljenu dijagnozu i ne prima terapiju. Prema posljednjim podacima iz 2022. godine, CroDiab Registar u Republici Hrvatskoj bilježi 388.213 osoba oboljelih od šećerne bolesti, iako ranija istraživanja pokazuju da samo 60% bolesnika ima postavljenu dijagnozu, tako da se ukupan broj oboljelih u RH procjenjuje i na oko 500.000 (6).

## 1.2. Etiologija i rizični čimbenici

Termin šećerna bolest opisuje metabolički poremećaj heterogene etiologije, koji nastaje suradnjom nasljednih faktora, čimbenika okoliša i načina života. Etiologija šećerne bolesti se klasificira prema patogenetskom procesu koji dovodi do hiperglikemije. Za ŠBT1 karakterističan je nedostatak inzulina uzrokovan autoimunom destrukcijom  $\beta$ -stanica gušterače. ŠBT2 posljedica je poremećaja lučenja inzulina, inzulinske rezistencije ili pojačane glukoneogeneze u jetri. Drugi specifični oblici šećerne bolesti uključuju adultni oblik šećerne bolesti u mlađoj dobi uzrokovan genetskim faktorima. Šećerna bolest može biti uzrokovan i bolestima gušterače kao što su kronični pankreatitis, cistična fibroza, hemokromatoza te ostale bolesti koje utječu na njezinu egzokrinu funkciju. Također određene endokrinopatije, kao što su akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom ili feokromocitom uzrokuju disbalans u regulaciji glukoze u krvi te posljedično dovode do hiperglikemije. Jatrogeno uzrokovana šećerna bolest nastaje kao posljedica korištenja određenih skupina lijekova kao što su tijazidi, glukokortikoidi, antipsihotici ili nikotinska kiselina. Patofiziološki procesi koji se događaju za vrijeme trudnoće mogu dovesti do prolaznog oblika šećerne bolesti koji se naziva gestacijski dijabetes melitus.

Mnogo je čimbenika rizika koji mogu ukazivati na potencijalno oboljenje te je zbog toga potrebno testirati sve odrasle osobe starije od 45 godina i mlađe osobe koje imaju predispozicije za oboljenje. Jedan od glavnih rizičnih čimbenika u mladim osoba je indeks tjelesne mase (ITM) veći ili jednak  $25 \text{ kg/m}^2$  uz prisutnost jednog ili više faktora rizika (7). Tablica 2 navodi neke od najčešćih čimbenika rizika

**Tablica 2.** Faktori rizika za šećernu bolest

---

<b>Faktori rizika</b>
Šećerna bolest u prvih srodnika
Tjelesna neaktivnost
Rasa/etnička pripadnost (npr. Afroamerikanac, Latinoamerikanac, Indijanac, Amerikanac azijskog podrijetla, Amerikanac s Pacifičkog otočja)
Od ranije poznati poremećaji glikemije natašte ili intolerancija glikemije, ili hemoglobin A1C 5,7–6,4%
Gestacijska šećerna bolest u anamnezi ili porod djeteta >4 kg
Hipertenzija (arterijski krvni tlak $\geq 140/90$ mmHg)
HDL kolesterol $\leq 0,90$ mmol/L i/ili trigliceridi $\geq 2,82$ mmol/L
Sindrom policističnih jajnika ili akantosis nigricans
Pozitivna anamneza na vaskularne bolesti

---

Preuzeto i prilagođeno prema: Mack LR, Tomich PG. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 44(2):207-17. Kratice: HDL: lipoprotein velike gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

### **1.3. Patofiziologija šećerne bolesti**

#### **1.3.1. Šećerna bolest tip 1**

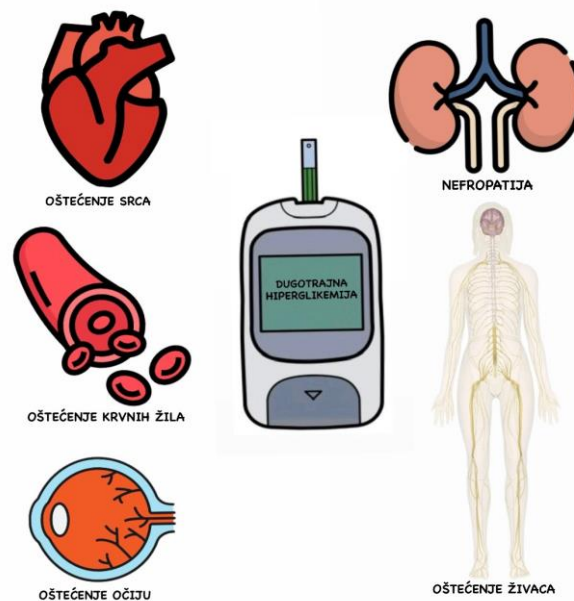
ŠBT1, na koju se ponekad referiramo kao šećerna bolest ovisna o inzulinu, kronična je metabolička bolest koja nastaje zbog autoimunog uništavanja  $\beta$ -stanica gušterače što rezultira nedostatkom inzulina i disbalansom u regulaciji glukoze u krvi (8). Inzulin je hormon gušterače kojeg proizvode  $\beta$ -stanice, a nužan je stanicama određenih tkiva (npr. mišići i masno tkivo) za iskorištavanje šećera iz krvi, odnosno za prebacivanje glukoze kao glavne energetske sirovine iz krvi u ciljana tkiva. Nedostatak inzulina vodi u hiperglikemiju, ali i u kaskadu brojnih metaboličkih događaja koji zajedno čine šećernu bolest. Od ovog oblika šećerne bolesti boluje samo 5-10% ukupnog broja oboljelih te se obično javlja u djetinjstvu i adolescenciji zbog čega se ponekad naziva juvenilni dijabetes (9). Autoimuna destrukcija  $\beta$ -stanica posljedica je genske predispozicije, ali i djelovanja okolišnih čimbenika. Određeni aleli i genske varijante djeluju kao rizični čimbenici, dok drugi djeluju kao zaštitni čimbenici za razvoj DM tip 1. Ipak, unatoč brojnim provedenim studijama, okolišni faktori

nisu još utvrđeni sa sigurnošću. Bolest je karakterizirana kroničnom hiperglikemijom te poremećajima u metabolizmu, primarno ugljikohidrata, ali i bjelančevina te masti (10). Tip 1 se često prezentira akutnim zbivanjem, ketoacidozom, ali i karakterističnim trijasnom simptoma koji uključuje polidipsiju, polifagiju i poliuriju. U značajnog broja oboljelih nalazimo i druge bolesti autoimune geneze kao što su Hashimotov tireoiditis, Gravesova bolest ili celijakija (11).

### 1.3.2. Šećerna bolest tip 2

Šećerna bolest tipa 2 najčešći je oblik šećerne bolesti. Od ovog tipa boluje 90-95% ukupnog broja oboljelih od šećerne bolesti (12). Prema klasičnom tumačenju, ŠBT2 primarno nastaje zbog inzulinske rezistencije i neprimjerene inzulinske sekrecije koja se javlja sekundarno. Ipak, posljednjih je godina došlo do brojnih dodatnih spoznaja o patofiziologiji ŠBT2, od kojih su mnoge rezultirale uvođenjem novih terapija. Naime, danas umjesto dva navedena „klasična“ mehanizma, često govorimo o dijabetičkom oktetu. Ominozni oktet predstavlja osam patofizioloških mehanizama koji sudjeluju u nastanku ŠBT2, a obuvaća procese koji se zbivaju u jetri, mišićima,  $\alpha$  i  $\beta$  stanicama gušterače, bubrezima, mozgu, masnim stanicama i gastrointestinalnom traktu. Inicijalno se smatralo da ŠBT2 nastaje međudjelovanjem triju mehanizama koji uključuju pojačanu glukoneogenezu u jetri, smanjenje ulaska glukoze u mišićne stanice te disfunkciju  $\beta$ -stanica gušterače koja rezultira smanjenjem lučenjem inzulina. Danas znamo da u samoj patogenezi ŠBT2 sudjeluje još mehanizama koji uključuju pojačanu reapsorpciju glukoze u bubregu, disfunkcionalne neurotransmitere u mozgu, ubrzanu lipolizu u stanicama masnog tkiva koja vodi ka porastu koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi te pogoršava inzulinsku rezistenciju (13). Slobodne masne kiseline, nakupine unutarstaničnih lipida i adipociti koji oslobađaju cirkulirajuće peptide snažno mogu modificirati učinke inzulina. Uz to, isti mogu dovesti i do smanjene ekspresije inzulinskih receptora na ciljanim stanicama te do zamora  $\beta$ -stanica koje nastoje kompenzirati inzulinsku rezistenciju (14). U gastrointestinalnom traktu nalazimo nedostatak ili rezistenciju na inkretin koja rezultira smanjenjem stimulacije lučenja inzulina nakon obroka. Također dolazi i do pojačanog lučenju glukagona te posljedične hiperfunkcije  $\alpha$ -stanica. Svi ti procesi u konačnici vode ka hiperglikemiji (13). S obzirom na heterogenu prirodu bolesti nisu svi navedeni mehanizmi podjednako zastupljeni u svih bolesnika, stoga je u liječenju vrlo bitno koristiti kombinaciju lijekova sa različitim mehanizmima djelovanja kako bi terapija utjecala na višestruke patofiziološke defekte (15). Svi navedeni mehanizmi pogoršavaju inzulinsku rezistenciju zbog čega je onemogućeno energetske iskorištavanje

glukoze iz krvi. Inzulinska rezistencija podrazumijeva stanje organizma kod kojeg dolazi do slabljenja perifernog učinka inzulina te posljedične hiperglikemije. Bolest je uglavnom dugo asimptomatska, a dijagnosticira se najčešće slučajnim nalazom povišene razine glukoze u krvi (GUK) (16). Čimbenici rizika uključuju pretilost, srodnike u prvom koljenu koji boluju od šećerne bolesti, hipertenziju, hipertrigliceridemiju ili prethodne dokaze o oštećenoj homeostazi glukoze. Osobama sa dodatnim čimbenicima rizika preporuča se raditi probir na šećernu bolest svake tri godine (17). Ranije otkrivanje bolesti može dovesti do smanjenja ozbiljnosti komplikacija. Na Slici 1 prikazane su najčešće komplikacije izazvane dugotrajnom hiperglikemijom koje uključuju oštećenja različitih organskih sustava, prvenstveno bubrega, srca, očiju, živaca i krvnih žila. U ranoj fazi, klinička prezentacija bolesti uključuje diskretne simptome te je upravo nedostatak jasnih simptoma razlog za kašnjenje s prepoznavanjem bolesti i njezino otkrivanje u uznapredovalim stadijima.



**Slika 1.** Oštećenja organskih sustava izazvana dugotrajnom hiperglikemijom.

### 1.3.3. Drugi specifični tipovi šećerne bolesti

#### 1.3.3.1. LADA

Latentni autoimuni dijabetes kod odraslih (engl. *Latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) je sporo progresivni oblik šećerne bolesti karakteriziran kasnim početkom, uglavnom iza 30. godine života. Pri postavljanju dijagnoze nalazimo prisutnost autoantitijela gušterače te u trenutku postavljanja dijagnoze većini bolesnika nije potrebna terapija inzulinom (18). Bolest je autoimuna, iako neki virusi, kao što su EBV i citomegalovirus, također mogu

potaknuti razvoj bolesti.

#### *1.3.3.2. MODY*

Adultni oblik dijabetesa u mlađoj dobi (engl. *Maturity onset diabetes of the young*, MODY) predstavlja monogenetski nasljedan oblik šećerne bolesti koji se pojavljuje u mladim ljudima, djece i adolescenata. Nastaje zbog mutacije gena koji su uključeni u funkciju stanica koje izlučuju inzulin. Neki od kriterija za postavljanje sumnje na ovaj tip šećerne bolesti su razvoj bolesti prije 25. godine života, odsutnost autoimunih protutijela na stanice gušterače, izostanak potrebe za terapijom inzulinom te prisutnost bolesti u jednog od roditelja dok šećerna bolest postoji unutar barem dvije obiteljske generacije (19). Definitivna dijagnoza se postavlja isključivo genetskim testiranjem.

#### *1.3.3.3. Hiperglikemija u sklopu drugih endokrinopatija*

Inzulin, iako glavni, nije jedini hormon koji sudjeluje u regulaciji razine šećera u krvi. Hormoni nadbubrežne žlijezde, hormon rasta, glukagon i kateholamini također doprinose održavanju homeostaze glukoze u krvi pa tako bolesti koje dovode do poremećaja tih hormona također mogu narušiti homeostazu. Najčešće endokrinopatije koje mogu dovesti do hiperglikemije su Cushingov sindrom i akromegalija. Cushingov sindrom je obilježen visokim razinama kortizola koji direktno sudjeluje u povećanju razine šećera u krvi te istovremeno smanjuje osjetljivost tjelesnih stanica na inzulin rezultirajući hiperglikemijom (20). Akromegalija je bolest uzrokovana viškom hormona rasta kojemu je jedan od učinaka povećanje razine šećera u krvi. Takvo stanje posljedično vodi ka poremećaju regulacije glukoze. Isto tako bolesti gušterače kao što su akutni i kronični pankreatitis, cistična fibroza i zloćudne bolesti pankreasa mogu dovesti do poremećaja razine inzulina zbog smanjenja udjela stanica koje luče inzulin (21). Hiperglikemija se također može pojaviti i u sklopu feokromocitoma, tumora kromafinskih stanica nadbubrežne žlijezde. Feokromocitom dovodi do pojačanog lučenja katekolamina čiji suvišak može imati štetne učinke na homeostazu glukoze i inzulina. Kateholamini smanjuju unos glukoze u stanicu i lučenje inzulina što rezultira pogoršanjem inzulinske rezistencije. Takvo se stanje može manifestirati kao predijabetički stadij intolerancije na glukozu ili kao sama šećerna bolest (22). Još jedna endokrinopatija koja može dovesti do hiperglikemije je glukagonom, rijetka funkcionalna neoplazma neuroendokrinih  $\alpha$ -stanica gušterače. Stanje je karakterizirano prekomjernim lučenjem glukagona te posljedično dolazi do razvoja sindroma glukagonoma koji vodi ka ubrzanoj glikogenolizi i glukoneogenezi rezultirajući nastupom hiperglikemije (23).

#### 1.3.3.4. Šećerna bolest uzrokovana lijekovima

Lijekovi koji izazivaju ijtrogeni dijabetes djeluju na principu smanjenja osjetljivosti stanica na inzulin. To su lijekovi iz različitih skupina, a među najčešćima su antipsihotici, dugoročno primjenjivani kortikosteroidi, antivirusni lijekovi te neki kemoterapeutici (24).

#### 1.3.4. Gestacijski dijabetes

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) je stanje u kojem žena bez prethodne dijagnoze šećerne bolesti pokazuje abnormalne razine glukoze u krvi tijekom trudnoće. Najčešće je to prolazni oblik šećerne bolesti izazvan inzulinskom rezistencijom i disfunkcijom  $\beta$ -stanica gušterače tijekom trudnoće (25). Osim što povećava rizik majke za oboljenje od šećerne bolesti tipa 2 kasnije u životu, ovaj oblik šećerne bolesti ima i niz negativnih učinaka na ishod trudnoće. Neke od komplikacija uključuju prematuritet, malformacije ploda, povećani rizik za izvođenjem carskog reza te fetalni distres sindrom zbog manjka kisika i oštećenja posteljice (26). Obavezno je testiranje svih trudnica u periodu od 24. do 28. tjedna trudnoće oralnim testom tolerancije glukoze (engl. *Oral glucose tolerance tests*, OGTT). Prema WHO-u dijagnoza GDM-A se može postaviti ukoliko su vrijednosti dobivene OGTT-om slijedeće (27):

Glukoza natašte 5,1-6,9 mmol/L

1-satna glukoza  $\geq 10,0$  mmol/L

2-satna glukoza 8,5-11,0 mmol/L

GDM i novodijagnosticirana ŠBT2 u trudnoći sve su veći javno zdravstveni problemi povezani prvenstveno s porastom pretilosti. Još neki od rizičnih faktora uključuju dob majke, šećernu bolest u obitelji, prethodnu makrosomiju, sindrom policistinih jajnika te uporabu glukokortikoida i antipsihotika (28).



## 1.4. Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti su vrlo česte među oboljelima od svih tipova šećerne bolesti te su odgovorne za značajan morbiditet i smrtnost. Komplikacije se dijele na akutne i kronične, dok se kronične komplikacije još se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije se pojavljuju znatno češće te uključuju dijabetičku neuropatiju, nefropatiju i retinopatiju koje dovode do povećanja smrtnosti, sljepoće, zatajenja bubrega te smanjenja kvalitete života. Makrovaskularne komplikacije se najčešće manifestiraju kardiovaskularnim incidentima koji uključuju koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest, zatajenje srca te perifernu vaskularnu bolest (29). Bolesti srca i krvožilnog sustava glavni su uzrok smrti i morbiditeta među osobama sa šećernom bolesti, posebice u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Osobe koje boluju od šećerne bolesti imaju 2-4 puta veći kardiovaskularni rizik u usporedbi s osobama koje ne boluju od iste, a rizik raste s pogoršanjem kontrole glikemije (30). Naime, čak trećina osoba s infarktom miokarda boluje upravo od šećerne bolesti.

### 1.4.1. Akutne komplikacije

#### 1.4.1.1. Dijabetička ketoacidoza

Dijabetička ketoacidoza (DKA) je teški metabolički poremećaj karakteriziran trijasom simptoma koji uključuje hiperglikemiju, metaboličku acidozu i ketozu (31). Osim klasičnog trijasa, važna komponenta ove bolesti je i teška dehidracija koja je posljedica osmotske diureze (32). Češće se javlja kao akutna komplikacija oboljelih od ŠBT1 (iako se može javiti i u ŠBT2) te može dovesti do smrtnog ishoda uz mortalitet i do 7% (33). Razlog diskrepance u učestalosti ketoacidoze između dvije vrste šećerne bolesti leži u činjenici da su relativno male količine inzulina dovoljne za inhibiciju lipolize i posljedično smanjenje stvaranja ketonskih tijela. Dijagnoza se postavlja na osnovi laboratorijskih nalaza glukoze u krvi veće od 13,9 mmol/L, arterijskog pH manjeg od 7,3 te serumskih bikarbonata manjih od 18 mmol/L. Rijetko pacijenti mogu imati razinu glukoze u krvi manju od 11,1 mmol/L, što se definira kao euglikemijska dijabetička ketoacidoza. Moguća etiologija euglikemijske dijabetičke ketoacidoze uključuje nedavnu upotrebu inzulina, smanjeni unos kalorija, učestalu konzumaciju alkohola ili poremećaje skladištenja glikogena, a također može biti uzrokovana primjenom inhibitora natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) koji se koriste u liječenju ŠBT2 (31).

Zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina organizam ne koristi glukozu za

dobivanje energije već sagorijeva masti. Dolazi do pojačane lipolize i oslobađanja slobodnih masnih kiselina koje u jetri ulaze u proces  $\beta$ -oksidacije. Pri tom procesu nastaju acetyl-CoA, acetooctena kiselina te aceton, jednim imenom ketonska tijela. Ketonska tijela služe kao energetska sirovina za dobivanje energije u mišićima, srcu i mozgu, ali ako se stvaraju u većim količinama nego što se mogu iskoristiti nakupljaju se u krvi te dovode do metaboličke acidoze (14). Karakteristični simptomi se razvijaju postupno tijekom nekoliko sati, a uključuju pojačan osjećaj žeđi, suhoću kože i vidljivih sluznica, učestalo mokrenje, nespecifične bolove u abdomenu, miris bolesnika na aceton ili trule jabuke kao posljedica prisutnosti ketona te poremećaj svijesti. Kod teške dijabetičke ketoacidoze disanje postaje naporno, ubrzano, čujno i duboko te se naziva Kussmaulovim disanje (14). Valja naglasiti da ovaj oblik disanja nije patognomoničan za ketoacidozu već se javlja pri bilo kojoj metaboličkoj acidozi. Glavni terapijski ciljevi uključuju agresivnu rehidraciju uz nadoknadu elektrolita, inzulinsku terapiju te liječenje uzroka koji je u pozadini stvaranja ketonskih tijela (34). Uz to, posebna se pažnja mora usmjeriti i na elektrolite poput kalija i fosfata, budući da tijekom DKA dolazi do značajnih promjena u serumskim koncentracijama ovih molekula, što potencijalno može dalje pogoršati kliničku sliku bolesnika.

#### *1.4.1.2. Hiperosmolarna koma*

Hiperosmolarna koma je teška akutna komplikacija šećerne bolesti karakterizirana hiperglikemijom, hiperosmolalnošću i dehidracijom uz odsutnost ketoacidoze i nepromijenjen pH. Incidencija se procjenjuje na manje od 1% ukupnih bolničkih prijema bolesnika sa šećernom bolesti (35). Većina se slučajeva hiperosmolarne hiperglikemijske kome (HHS) vidi u starijih bolesnika sa ŠBT2 (36). Ukupna stopa smrtnosti procjenjuje se na čak 20%, što je oko 10 puta više smrtnost nego u bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom. Prognoza ovisi o težini dehidracije, prisutnosti komorbiditeta i dobi bolesnika (37). Prvi simptomi koji se javljaju uključuju češanje, učestalo mokrenje, mučninu i povraćanje, a zatim slijedi poremećaj svijesti i kardiovaskularnog sustava (14). Dijagnoza se postavlja na temelju povišene razine glukoze u plazmi iznad 33,3 mmol/L te povećane osmolalnosti plazme iznad 320 mOsm/kg uz uredan acidobazni status (38). Liječenje HHS-a usmjereno je na nadoknadu deficita volumena i korekciju hiperosmolalnosti, hiperglikemije i poremećaja elektrolita te na upravljanje osnovnom bolesti koja je ubrzala metaboličku dekompenzaciju (14).

#### *1.4.1.3. Laktacidoza*

Laktacidoza ili acidoza mliječnom kiselinom je rijetka komplikacija šećerne bolesti

izazvana pojačanim stvaranjem laktata ili njihovom smanjenom razgradnjom i iskorištavanjem. Klinička slika se prezentira poremećajem svijesti, grčevima te sličnim neurološkim ispadima. Stanje je definirano plazmatskom koncentracijom laktata iznad 5 mmol/L te pH manjim od 7,25. Liječenje zahtjeva intravensku nadoknadu tekućine, primjenu inzulina te korekciju acidobaznog statusa (14).

#### *1.4.1.4. Hipoglikemijska koma*

Hipoglikemijska koma je najčešća akutna komplikacija šećerne bolesti, nastala zbog suviška inzulina. Obuhvaća stanja potpunog gubitka svijesti, senzibiliteta i voljnog motiliteta. Definirana je sniženjem glikemije ispod 2,5 mmol/L uz prisutnost neuroglukopeničnih i adrenergičnih simptoma. Neuroglukopenični simptomi uključuju promijene izazvane nedostatkom glukoze u mozgu, a očituju se smetnjama vida, nejasnim govorom, smetenošću, motornim deficitom i glavoboljom. Adrenergički simptomi uključuju ekscesivno lučenje adrenalina kao odgovor na hipoglikemiju, a obuhvaćaju znojenje, tremor, ubrzan rad srca i blijedilo. Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze, fizikalnog pregleda i mjerenja koncentracije glukoze u krvi. Liječenje uključuje davanje 50%-tne glukoze (14).

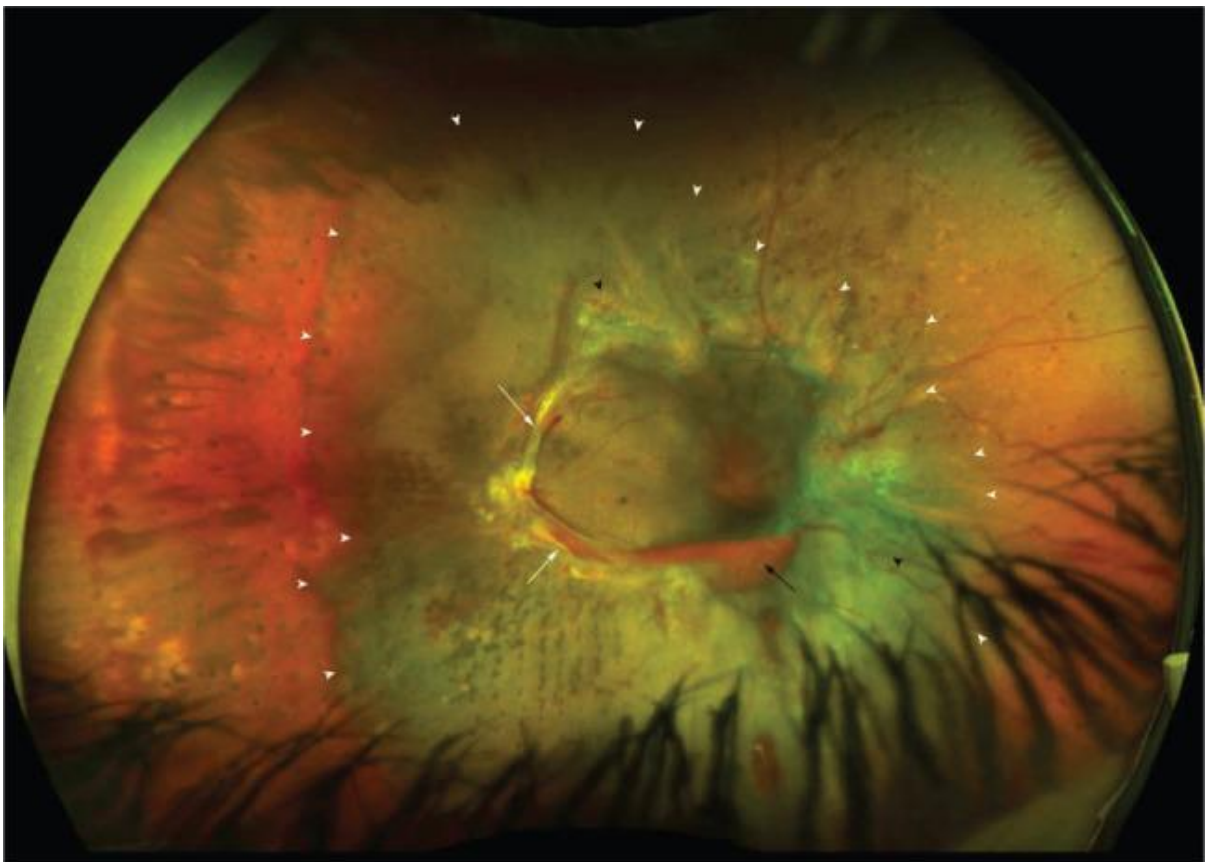
#### *1.4.2. Kronične komplikacije*

Kronične komplikacije šećerne bolesti su vaskularne prirode te se dijele na mikroangiopatske i makroangiopatske. Mikroangiopatije obuhvaćaju dijabetičku retinopatiju, dijabetičku nefropatiju te dijabetičku neuropatiju, dok je najučestalija makroangiopatija dijabetičko stopalo.

##### *1.4.2.1. Dijabetička retinopatija*

Dijabetička retinopatija (DR) je mikroangiopatska posljedica kroničnih učinaka šećerne bolesti (39). Pogađa tri od četiri osobe koje žive sa šećernom bolesti nakon 15 godina trajanja bolesti (40). DR je jedan od najčešćih uzroka sljepoće u starijoj populaciji te peti najčešći uzrok umjerenog do teškog oštećenja vida u osoba u dobi od 50 godina (41). Ovo je stanje značajno povezano s budućim rizikom od cerebrovaskularnog infarkta, miokarda i kongestivnog zatajenja srca (42). Ekstraokularni čimbenici povezani s rizikom od nastupa DR-e su loša kontrola glikemije, hipertenzija, dislipidemija, trajanje šećerne bolesti, trudnoća i genetski čimbenici. Mehanizam nastanka ovih promjena nije u potpunosti poznat, ali se velika važnost pridaje procesu glikozilacije proteina te posljedičnom nastanku strukturnih promjena krvnih žila (14). DR se može klasificirati kao neproliferativna

dijabetička retinopatija (NPDR) ili kao proliferativna dijabetička retinopatija (PDR) (43). NPDR, takozvana jednostavna retinopatija uključuje progresivne intraretinalne mikrovaskularne promjene kao što su mikroaneurizme, krvarenja, eksudat, vazodilatacija te mikroinfarkt. Ovi su pacijenti obično asimptomatski. PDR je karakteriziran rastom novonastalih krvnih žila na retini ili optičkom disku koje prodiru u staklasto tijelo te podvlače i odvajaju retinu. Posljedično uzrokuju progresiju gubitka vida i sljepoću zbog krvarenja u staklasto tijelo (44). Klinička dijagnoza DR-e se uglavnom temelji na tipičnim abnormalnostima fundusa oka (14). Liječenje se sastoji od regulacije glikemije, fotokoagulacije, intravitrealne farmakoterapije ili se rješava operativno, vitrektomijom, ukoliko su nastupile uznapredovale promjene (45).

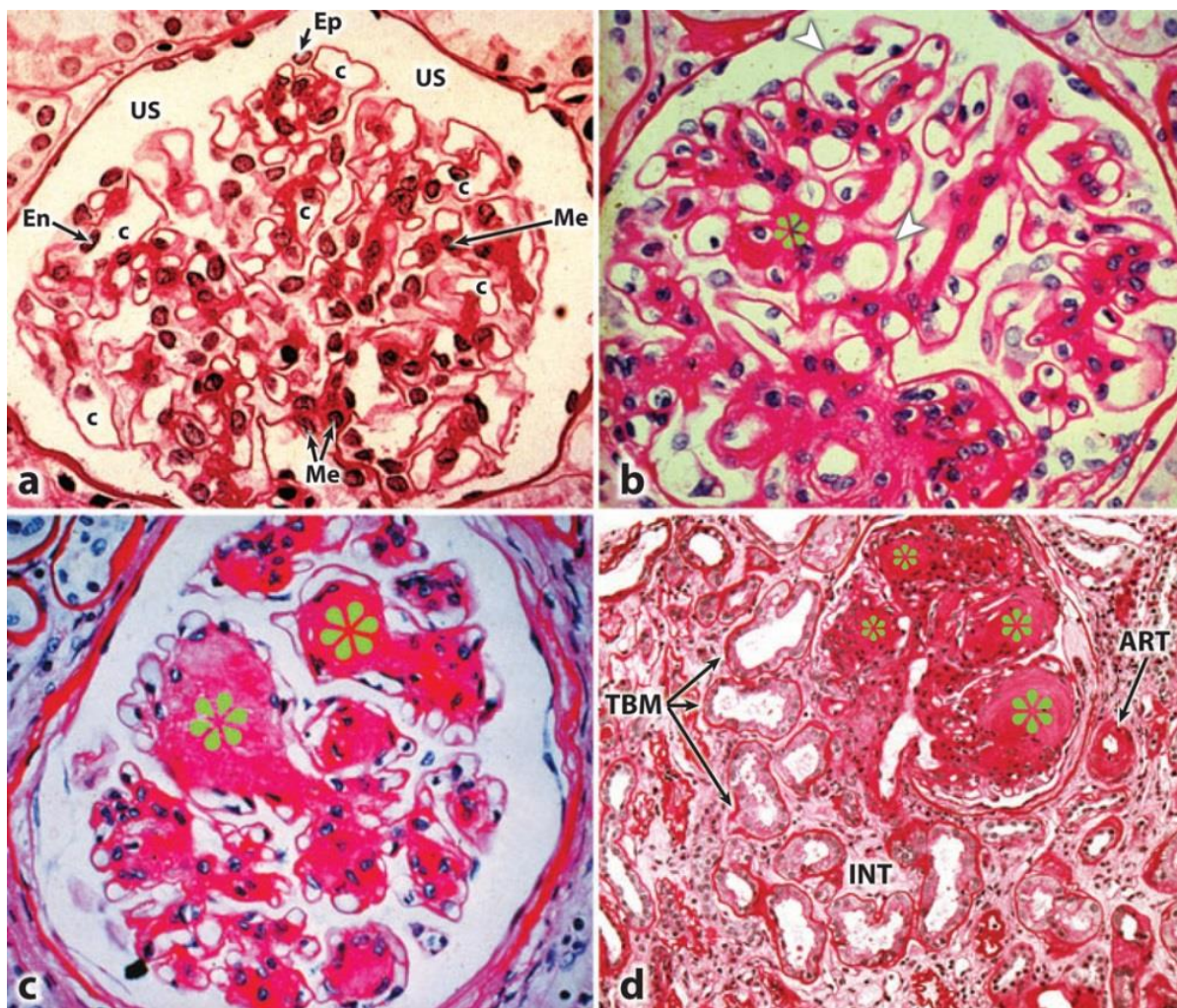


**Slika 2.** Prikaz fundusa oka s uznapredovalom proliferativnom dijabetičkom retinopatijom koja prikazuje fibrovaskularne proliferacije (bijeले strelice), nove žile na drugim mjestima (vrh crne strelice), subhijaloidno krvarenje (crna strelica) i trakcijsko odvajanje mrežnice (unutar područja bijelih vrhova strelica) koje uključuje makulu. (Preuzeto i prilagođeno prema: Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. Clin Med (Lond). 2022;22(2):112-6.)

#### *1.4.2.2. Dijabetička nefropatija*

Dijabetička nefropatija (DN) jedna je od najčešćih i najtežih komplikacija šećerne bolesti, povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom dijabetičara (46). Mikrovaskularne komplikacije dovode do oštećenja bubrega te čine vodeći uzrok završnog stadija bubrežne bolesti u cijelome svijetu (47). Razvija se u otprilike 40% bolesnika sa šećernom bolesti u periodu do 10 godina nakon postavljene dijagnoze (48). Može se razviti u bolesnika sa ŠBT1 i u bolesnika sa ŠBT2, ali se klinička slika i prognoza razlikuju ovisno o tipu šećerne bolesti (14). Uzroci nastanka uključuju različite hemodinamske ili strukturne promjene, a prema patološkom obliku DN se dijeli na ,češći, difuzni tip i nodularni tip (49). Bolesnici s nodularnom DN imaju teža oštećenja bubrega, dulje trajanje šećerne bolesti i lošiju prognozu bolesti (50). U oba se tipa promijene razvijaju godinama, a najznačajnije patološke promjene identificirane biopsijom jesu glomerularne lezije, difuzna i nodularna mezangijska ekspanzija te zadebljanje glomerularne bazalne membrane (GBM) (51,52). Difuzna mezangijska ekspanzija se razvija već u 5. godini od početka šećerne bolesti te je najranija promjena vidljiva svjetlosnim mikroskopom (53). Kako bolest napreduje, difuzna mezangijska ekspanzija progresivno se razvija u nodularne nakupine mezangijskog matriksa, također poznate kao Kimmelstiel-Wilsonovi noduli. Oni se mogu uočiti u oko 25% bolesnika s uznapredovalom bolešću (54). Zadebljanje GBM može se uočiti unutar 2-8 godina od pojave šećerne bolesti, a širina GBM ima tendenciju linearnog povećanja s trajanjem bolesti (55). Tek nakon 5 do 10 godina se javlja mikroalbuminurija koja s vremenom progredira u bubrežnu insuficijenciju (14). Dijagnoza se postavlja prema laboratorijskim nalazima u kojima vidimo progresivni pad glomerularne filtracije, pad bubrežne funkcije, proteinuriju te perzistentnu albuminuriju. Dijagnoza albuminurije se postavlja ukoliko je količina albumina u urinu  $>300$  mg/dan ili  $>200$   $\mu$ g/min u 2 od 3 pregleda izvršena unutar 3-6 mjeseci (56). Prevencija se postiže kontrolom glikemije, održavanjem uredne razine krvnog tlaka i uporabom ACE inhibitora (14).





**Slika 3.** Prikaz faza razvoja glomerularnih lezija i tubulointersticijske bolesti kod dijabetičke nefropatije. (a) Normalan glomerul. (b) Zadebljane bazalne membrane (vrhovi strelica) i proširene mezangijske regije (zvjezdice). (c) Nodularni izgled mezangijalnih regija karakterističan za Kimmelstiel-Wilsonove lezije (zvjezdice). (d) Tubulointersticijske lezije sa zadebljanim tubularnim bazalnim membranama, hijaliniziranim aferentnim arteriolama i fibrozim intersticijem. Kratice: TBM: tubularna bazalna membrana, ART: aferentna arteriola, INT: interstijic, c: kapilarni lumen, En: endotelna stanic, Ep: visceralna epitelna stanica – podocit, Me: mezangij, US: urinarni prostor. (Preuzeto i prilagođeno prema: Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:395-423)

#### 1.4.2.3. Dijabetička neuropatija

Među komplikacijama šećerne bolesti daleko je najzastupljenija skupina kliničkih sindroma uzrokovanih oštećenjem perifernog i autonomnog živčanog sustava. Dijabetička neuropatija može obuhvatiti svaki dio živčanog sustava difuznim ili žarišnim oštećenjem, uz

moгуće izuzeće mozga. Javlja se u polovice svih osoba sa šećernom bolesti (57). Patogenetski mehanizmi razvoja bolesti su raznoliki, ali još uvijek nedovoljno definirani. Rizični faktori uključuju dugotrajnu hiperglikemiju, mikrovaskularnu insuficijenciju, oksidativni i nitrozativni stres, defektni neurotropizam i autoimuno posredovanu destrukciju živaca (58). Najčešći oblik dijabetičke neuropatije je periferna polineuropatija koja se manifestira distribucijom "čarapa i rukavica", pri čemu su najčešće zahvaćene šake i donji udovi (59). Prvi znakovi obuhvaćaju odsutnost refleksa istežanja i gubitak osjeta vibracije, a uz to se još mogu javiti utrnulost, parestezije, hipoestezije, slabost, nestabilnost i bol (14). Za veliku većinu bolesnika dijagnoza dijabetičke neuropatije temelji se isključivo na anamnezi i pregledu te nisu potrebna dodatna testiranja (60). U fizikalnom pregledu nalazimo gubitak osjeta, temperature, vibracije i propriocepcije te odsutnost refleksa u zglobovima (58). U ovih bolesnika liječenje uključuje postizanje normoglikemije, izbjegavanje alkohola, uzimanje vitamina, posebice skupine B te kontrolu boli analgetskom terapijom (14).

#### *1.4.2.4. Dijabetičko stopalo*

Dijabetičko je stopalo izravna posljedica šećerne bolesti i jedna od najčešćih komplikacija koje se javljaju uz šećernu bolest. Problemi povezani sa dijabetičkim stopalom odgovorni su za 50% svih hospitalizacija osoba oboljelih od šećerne bolesti (61). S obzirom da neregulirana šećerna bolest dovodi do kroničnih promjena na krvnim žilama i živcima, dijabetičko stopalo može nastat kao posljedica oštećenja istih ili njihove kombinacije. Oštećenje živaca, odnosno dijabetička polineuropatija, uzrokuje smanjenje osjeta boli i pritiska u stopalima što posljedično dovodi do oštećenja kože, potkožnog tkiva, zglobova i kostiju na mjestu pritiska. Vaskularna bolest rezultira smanjenom perfuzijom stopala što može dovesti do razvoja ulkusa ukoliko se na vrijeme ne prepozna i ne liječi (14). Osobe s povećanim rizikom od nastanka ulkusa mogu se lako identificirati pažljivim kliničkim pregledom stopala (62). Koža na stopalu je suha, sklona pucanju i nastanku rana koje se često kompliciraju infekcijama (14). Liječenje bolesti dijabetičkog stopala prvenstveno je usmjereno na izbjegavanje amputacije donjih ekstremiteta. Kako bi se to postiglo, potrebno je na vrijeme prepoznavati rizično stopalo te liječiti akutno bolesno stopalo. Konzervativni pristup je drastično smanjio rizik od amputacija jednostavnim postupcima koji uključuju nošenje prikladne obuće, higijenu stopala, agresivan kirurški debridman te redovito previjanje rana (62).



**Slika 4.** Neuropatska ulceracija stopala u dijabetičara. (Preuzeto i prilagođeno prema: Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. Am Fam Physician. 1998;57(6):1325-32.)

## **1.5. Dijagnoza**

Racionalan pristup dijagnosticiranju predijabetesa ključan je za prepoznavanje dijela populacije koji je pod povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti. Pravovremeno otkrivanje je bitno kako bi se spriječilo napredovanje bolesti i nastup ireverzibilnih komplikacija. Kao pokazatelji koji identificiraju osobe sa povećanim rizikom od predijabetesa, šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti, danas se najčešće koriste testovi glukoze natašte i oralni test tolerancije na glukozu (63).

### **1.5.1. Test mjerenja glukoze natašte**

Mjerenje glukoze u krvi natašte uzima vrijednost glukoze iz krvi nakon cjelonoćnog



posta od minimalno 8 sati. Za zdravu osobu, normalna razina glukoze u krvi natašte bi trebala iznositi od 3,9 do 5,5 mmol/L. Ukoliko osoba ima vrijednosti glukoze u rasponu od 5,6 do 6,9 mmol/L spada u skupinu oboljelih od predijabetesa, dok vrijednosti šećera u krvi veće od 7,0 mmol/L govore u prilog šećernoj bolesti (64).

### 1.5.2. Oralni test toleracije glukoze (OGTT)

75-g OGTT pokazuje sposobnost preuzimanja glukoze u organizmu te je prihvaćen kao "zlatni standard" dijagnostičkih testova za šećernu bolest i predijabetes. Može otkriti dodatne slučajeve koji nisu obuhvaćeni drugim testovima što je dokazano u studiji prema kojoj je OGTT otkrio 20,7% slučajeva predijabetesa i 5,6% slučajeva šećerne bolesti koji nisu zadovoljili dijagnostičke kriterije temeljene na glikiranom hemoglobinu (HbA1c) (65). Izvođenje testa traje 2 sata te zahtjeva da osoba popije čašu vode u kojoj je otopljeno 75 g šećera. Interpretacija OGTT-a se temelji na rezultatima glukoze u venskoj plazmi natašte i 2 sata nakon oralnog opterećenja glukozom (66). Budući da ne bi bilo racionalno OGTT provesti na cijeloj populaciji, preporuča se provođenje u rizičnim skupinama te posebno u žena starije životne dobi (67). Prema definiciji, ADA i WHO podržavaju 2-satnu postprandijalnu glukozu u rasponu od 7,8 mmol/L do 11,1 mmol/L za dijagnosticiranje predijabetesa te  $\geq 11,1$  mmol/L za dijagnosticiranje šećerne bolesti. OGTT razlikuje poremećenu glikemiju u plazmi natašte (engl. *impaired fasting glucose*, IFG) te poremećenu toleranciju na glukozu (engl. *impaired glucose tolerance*, IGT). Poremećaji obaju faktora su povezani s povećanim rizikom oboljenja od šećerne bolesti, dok njihova istovremena pojavnost daje veći rizik nego svaki od njih zasebno.

### 1.5.3. Glikirani hemoglobin

Glikirani hemoglobin (HbA1C) još je jedan od dijagnostičkih testova predijabetesa i šećerne bolesti koji pokazuje prosječnu razinu šećera u krvi u posljednja 2 do 3 mjeseca, ovisno o životnom vijeku eritrocita (68). Može poslužiti kao dijagnostičko sredstvo za probir oboljelih, ali se vrlo često koristi i za provjeru vrijednosti šećera u posljednja 3 mjeseca u već dijagnosticiranih dijabetičara. Prema ADA preporukama, dijagnoza predijabetesa se postavlja ukoliko se HbA1c nalazi u rasponu od 5,7 do 6,4%, dok WHO ne podržava upotrebu HbA1c za dijagnozu predijabetesa (65). Prema navedenim alatima probira, predijabetes se definira razinom glukoze natašte od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, razinom glukoze izmjerenom 2 sata nakon OGTT-a u rasponu od 7,8 mmol/L do 11,1mmmol/L ili razinom HbA1C od 5,7% do 6,4 % (69). Nakon što je osoba prvotno zadovoljila kriterije za postavljanje dijagnoze, pri

ponovnom testiranju pokazalo se da otprilike jedna polovica ispitanika bude normalna, jedna trećina se spontano vrati u normalu tijekom vremena, dok dvije trećine nikada u životu ne razviju šećernu bolest (70).

#### 1.5.4. Nasumični test glukoze

Još jedna od metoda probira šećerne bolesti jest nasumični test glukoze koji mjeri razinu glukoze u krvi (engl. *Random plasma glucose*, RPG) u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Tijekom dana RPG test se može provesti nekoliko puta bez obzira na to kada je osoba zadnji put jela, iako će rezultati uvelike ovisiti o tome kada i što je bio zadnji obrok. Jedna od prednosti ovog testiranja je što osoba ne mora gladovati prije provođenja testiranja, što je slučaj u većine ostalih testova. Raspon do 6,9 mmol/L i niže se smatra normalnim. Nasumično testiranje je korisno kod uvida u dnevne varijacije glukoze u krvi koje u zdravih ljudi nebi smjele pokazivati velike oscilacije, već bi trebale biti relativno stabilne (65). Ipak, nasumični test glukoze u krvi ne preporuča se kao probirni test za predijabetes (4).

### 1.6. Liječenje

Terapija liječenja predijabetesa i šećerne bolesti za svrhu ima ukloniti simptome uzrokovane hiperglikemijom, spriječiti razvoj komplikacija te poboljšati kvalitetu života. Prvi korak u liječenju je promjena životnih navika koja uključuje uravnoteženu prehranu i tjelesnu aktivnost (71). Također, važno je educirati bolesnika o njegovom stanju te ga potaknuti na redovito provođenje samokontrole glukoze u krvi i mokraći. Končno, u značajnog broja bolesnika higijensko-dijetetske mjere nisu dovoljne za sprječavanje progresije bolesti pa se pristupa medikamentnoj terapiji oralnim hipoglikemicima i inzulinom.

#### 1.6.1. Dijabetička dijeta

Uravnotežena i pravilna prehrana ima ključnu ulogu u liječenju svih tipova šećerne bolesti. Prehrana bi trebala biti raspoređena u 3 glavna obroka i 2-3 međuobroka. Pri odabiru namirnica optimalna raspodjela makronutrijenata bi trebala zastupati udio od 45% do 60% ugljikohidrata, 15% do 20% proteina i 20% do 35% masti. Preporuka za unos ugljikohidrata jest davanje prednosti namirnicama koje ne uzrokuju nagle i dugotrajne skokove glukoze u krvi jer se time poboljšava kontrola glikemije. Trebalo bi unositi namirnice bogate vlaknima te minimalno prerađene ugljikohidrate s niskim glikemijskim indeksom (72). Prehrambeni planovi trebaju naglasiti konzumaciju povrća bez škroba, minimalnih šećernih dodataka, voća,

cjelovitih žitarica i mliječnih proizvoda (73). Sustavni pregled i meta-analiza potvrdili su povoljan učinak dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata naspram dijeta s normalnim ili visokim udjelom ugljikohidrata na HbA1c te na kratkoročni gubitak težine (74). Preporuke o unosu proteina ne razlikuju se od preporuka za opću populaciju. Preporuča se unos 1,0 - 1,2 gram proteina po kilogramu tjelesne težine, uz korigiran unos proteina od 0,8 grama po kilogramu tjelesne težine u osoba s kroničnom dijabetičkom nefropatijom (75). Nedavna meta-analiza pokazala je značajan učinak visokoproteinskih dijeta naspram niskoproteinskih dijeta na gubitak težine i održavanje mršavljenja, smanjenje ukupne masne mase i smanjenje kardiovaskularnog rizika (76). Među prehranbenim mastima preporuča se unos od 30% masnoća s manjim udjelom zasićenih masnih kiselina. Naglasak treba staviti na unos polinezasićenih masnih kiselina kao što su omega-3 i omega-6 te mononezasićene masne kiseline biljnog podrijetla (77). Izračun preporučenog dnevnog unosa kalorija određuje se pojedinačno prema ITM-u dobivenom iz omjera težine u kilogramima te visine u metrima kvadratnim. U pregledu koji je uspoređivao dijete s niskim udjelom ugljikohidrata, ketogenu prehranu, vegansku prehranu i mediteransku prehranu, pokazalo se da su sve dijete poboljšale kontrolu glikemije i gubitak na tjelesnoj težini, ali su ključni čimbenici za učinkovitost svake dijete bili pridržavanje pacijenta i dugoročnost održavanja (78).

### 1.6.2. Tjelesna aktivnost

Rizik od nastupa komplikacija predijabetesa i šećerne bolesti može se smanjiti redovitom fizičkom aktivnosti. Prema važećim preporukama, savjetuje se 150 do 300 minuta tjedno umjerene aerobne tjelesne aktivnosti ili 75 do 150 minuta tjedno intenzivne aerobne aktivnosti. U obzir dolazi i njihova kombinacija 3-7 dana tjedno, pazeći da nema više od 2 uzastopna dana odmora (79). Veliku ulogu u liječenju šećerne bolesti predstavlja redovita tjelesna aktivnost koja doprinosi smanjenju razine šećera u krvi, na način da pospješuje cirkulaciju krvi te potiče unos glukoze u aktivne skeletne mišiće putovima neovisnim o inzulinu. Za vrijeme tjelovježbe se u stanicama povećava broj receptora za glukozu što doprinosi povećanom iskorištavanju glukoze u mišićima i do 20 puta više u odnosu na mišiće u mirovanju. Osim toga, redovita tjelesna aktivnost poboljšava funkciju  $\beta$ -stanica, osjetljivost na inzulin, vaskularnu funkciju i crijevnu mikrobiotu, što može dovesti do boljeg upravljanja šećernom bolesti, poboljšanja zdravlja te smanjenja rizika za razvoj komplikacija (80). Tjelovježba također povećava iskorištavanje masnoća smanjujući njihovu razinu u krvi te tako smanjuje nastanak ateroskleroze i kardiovaskularni rizik (81). Konačno, redovita tjelovježba dovodi do smanjenja tjelesne mase, posebice količine masti, što također ima pozitivan učinak

na progresiju šećerne bolesti.

### 1.6.3. Samokontrola glukoze

Samokontrola glukoze za osobe koje boluju od šećerne bolesti omogućila je pacijentima da preuzmu kontrolu nad svojom bolešću i tako izravno utječu na ishode povezane s njom. Uporabom osjetljivih test trakica, pacijentima je omogućena samokontrola vrijednosti glukoze u krvi te glukoze i ketona u mokraći u svako doba te poduzimanje potrebnih korekcija liječenja u cilju bolje kontrole glikemije. Najpoznatiji i najistaknutiji medicinski uređaji za praćenje glukoze u krvi za osobe sa šećernom bolesti su uređaji za ubod prsta. Relativno nedavno su uvedeni kontinuirani monitori glukoze, tehnika koja omogućuje 24-satno praćenje razine glukoze svakih nekoliko minuta putem malog senzora pričvršćenog na trbuh ili ruku. Ograničenja ove metode su zadnjih godina svedena na minimum (82). Danas se smatra nužnim određivati šećer u krvi najmanje 2 puta dnevno i to u određenim vremenskim periodima kako bi se kroz nekoliko dana oblikovao profil glukoze u krvi. Preporučeno vrijeme vađenje glukoze je nesposredno pred obrok, dva sata poslije obroka ili u 3 sata ujutro.

### 1.6.4. Oralni hipoglikemici

U bolesnika sa šećernom bolesti neovisnom o inzulinu u kojih se konzervativnim metodama liječenja ne može postići zadovoljavajuća razina glikemije, započinje se medikamentno liječenje oralnim antidijabeticima. U cilju bolje regulacije šećerne bolesti, moguća je kombinacija oralnih hipoglikemika sa različitim mehanizmima djelovanja. Primarni ciljevi u liječenju šećerne bolesti uključuju snižavanje razine glukoze u krvi dovoljno da se spriječe mikro i makrovaskularne komplikacije uz istovremeno ograničavanje nuspojava, kao što su hipoglikemija i prekomjerno debljanje (83). Oralni hipoglikemici su prvi izbor u farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2.

#### 1.6.4.1. Bigvanidi

U ovu skupinu lijekova spada metformin. On je ujedno je i jedan od najvažnijih terapijskih sredstava prve linije u liječenju ŠBT2. Temeljni princip djelovanja bigvanida uključuje smanjenje rezistencije na inzulin u jetri i perifernim tkivima. Djeluje uglavnom tako što aktivira jetrenu protein kinazu aktiviranu adenzin monofosfatom u stanicama te inhibira jetrenu glukoneogenezu i lipogenezu. Tim mehanizmima se također regulira metabolizam glukoze i lipida u kardiomiocitima, čime se minimaliziraju kardiovaskularni rizici (84).

Prednost korištenja metformina je nepostojanje rizika od težih hipoglikemija, blagi anorektički učinak te izostanak debljanja. U 30% bolesnika metformin izaziva blage i prolazne gastrointestinalne tegobe kao što su proljev, mučnina i povraćanje, no kako bi se te nuspojave svele na minimum preporuča se uzimanje metformina nakon jela (85). S druge strane, primjena metformina nosi rizik od razvoja laktacidoze, posebice u bolesnika s uznapredovalim oštećenjem organa (86).

#### *1.6.4.2. Derivati sulfonilureje*

Princip djelovanja sulfonilureje je stimulacija produkcije i lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače. Ovi lijekovi se vežu na specifične receptore na membrani  $\beta$ -stanica što dovodi do zatvaranja kalijevih kanala ovisnih o ATP-u. Navedeno dovodi do promjene membranskog potencijala stanice koja rezultira otvaranjem kalcijevih kanala, ulaskom kalcija u stanicu te stimulacijom oslobađanja inzulina (85). Derivati sulfonilureje se uvelike koriste u liječenju bolesnika s ŠBT2 i još uvijek zauzimaju središnje mjesto u mnogim međunarodnim terapijskim smjernicama iako se lijekovi prve generacije danas više ne upotrebljavaju. U uporabi su preparati druge generacije kao što je glibenklamid, glikvidon, gliklazid i glimepirid. Ova skupina nosi rizik od razvoja hipoglikemije, što je ujedno i najvažnija nepoželjna nuspojava ove skupine lijekova (87). Ako se uzimaju u većoj dozi kroz dulje vremena mogu dovesti do porasta tjelesne težine, stoga nisu prikladni za liječenje dijabetičara s prekomjernom tjelesnom težinom (14).

#### *1.6.4.3. Glinidi*

Mehanizam djelovanja glinida sličan je djelovanju derivata sulfonilureje, ali je stimulacija lučenja inzulina brža i kraća te oponaša njegovo fiziološko lučenje (14). Inzulinotropni učinak se ostvaruje zatvaranjem kalijevih kanala te povećanjem staničnog sadržaja kalcija. Dvije formulacije glinidina, repaglinid i nateglinid, su trenutno u upotrebi. Repaglinid je poželjniji zbog svoje superiorne glikemijske učinkovitosti te se preporuča za primjenu u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega s obzirom da se metabolizira u jetri, a izlučuje samo putem žuči (14). Glinidi imaju skromnu učinkovitost sa srednjim smanjenjem glikoziliranog hemoglobina u rasponu između -0,2 do -1,50% , ali se dodatno smanjenje može postići kombiniranom terapijom s drugim oralnim hipoglikemicima. Od nuspojava se može pojaviti prolazni poremećaj vida, mučnina ili dijareja te blaža hipoglikemija (14). Prednost uzimanja repaglinida je u tome da učinkovito kontrolira postprandijalnu hiperglikemiju uz minimalan rizik od hipoglikemije, tako da se uzima 15-ak minuta prije glavnih obroka te se

može izostaviti ukoliko je izostavljen i obrok (88). Kontraindikacije za primjenu repaglinida su trudnoća i dojenje (14).

#### *1.6.4.4. Tiazolidindioni ili glitazoni*

Tiazolidindioni su zasićeni oblici tiazola koji djeluju na principu smanjenja rezistencije perifernog tkiva na inzulin, posebice masnog tkiva, te istovremeno smanjuju produkciju glukoze u jetri. Također smanjuju razinu slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji čime snižavaju rizik kardiovaskularnih incidenata. Lijek u skupini tiazolidinona je pioglitazon. On svoju funkciju vrši aktivirajući nuklearni receptor, peroksisom proliferator aktivirani receptor gama (PPAR- $\gamma$ ), koji povećava osjetljivost stanica na inzulin te rezultira većim perifernim unosom glukoze. Tiazolidindioni povećavaju i razinu adiponektina, citokina kojeg izlučuje masno tkivo te posljedično povećavaju broj adipocita osjetljivih na inzulin (89). Prvi lijek iz te skupine, troglitazon, povučen je nakon što je ustanovljena njegova hepatotoksičnost. Danas su u primjeni pioglitazon i rosiglitazon za koje još nema dokaza o hepatotoksičnosti. Najčešće nepoželjne nuspojave ove skupine lijekova jesu retencija tekućine s pojavom edema, anemija i porast tjelesne težine (14).

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

Nedavno se pokazalo da je upotreba bioaktivnih inhibitora  $\alpha$ -glukozidaze (AGI) za liječenje šećerne bolesti najučinkovitiji lijek za kontrolu postprandijalne hiperglikemije i njezinih štetnih fizioloških komplikacija. Ova skupina lijekova djeluje na način da u tankom crijevu cijepaju složene ugljikohidrate u monosaharide, čime se usporava porast koncentracije glukoze u krvi. Enzim za hidrolizu ugljikohidrata,  $\alpha$ -glukozidaza, općenito je kompetitivno inhibiran inhibitorima  $\alpha$ -glukozidaze, što rezultira odgođenom apsorpcijom glukoze u tankom crijevu. Na taj se način kontrolira postprandijalna hiperglikemija (90). AGI također smanjuju postprandijalne skokove inzulina zbog čega se pretpostavlja da popravljaju osjetljivost na inzulin. Glavne značajne nuspojave ove skupine lijekova zahvaćaju gastrointestinalni sustav te uključuju nadutost, grčeve i dijareju. Preporuča se započeti liječenje najnižom mogućom dozom lijeka te ju postupno povećavati, jer se na taj način smanjuje učestalost i intenzitet nuspojava. Kontraindicirana je primjena u bolesnika koji imaju velike hernije, intestinalnu opstrukciju ili intestinalne ulkuse (14).

#### *1.6.4.6. GLP-1 receptor agonisti*

Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 RA) trenutno zauzimaju

privilegirano mjesto u liječenju ŠBT2. Osim što reguliraju razinu šećera u krvi i tjelesnu težinu, lijekovi ove skupine također smanjuju rizik od bubrežnih komplikacija šećerne bolesti, srčanog i moždanog udara, stoga se preporučuju osobama koje boluju od kardiovaskularnih bolesti (91). Svi GLP-1 RA dijele zajedničke mehanizme djelovanja, odnosno imitiraju djelovanje peptida sličnog glukagonu 1, hormona koji se proizvodi u crijevima. Mehanizam djelovanja uključuju povećavano lučenje inzulina izazvanog hiperglikemijom, suzbijajući lučenja glukagona kod hiper- ili euglikemije te usporeno pražnjenja želuca, čime se sprječava porast postprandijalne glikemije te se smanjuje unosa kalorija zbog osjećaja sitosti (92). Na taj način sudjeluju i u regulaciji tjelesne težine. GLP-1 RA se ovisno o brzini nastupa djelovanja dijele na kratko i dugodjelujuće, od kojih se većina ubrizgava potkožno jednom tjedno ili jednom dnevno, dok je Rybelsus dostupan samo u obliku tableta koje se uzimaju oralno (93). Važno je napomenuti da definicija kratko i dugodjelujućih GLP-1 RA ne počiva samo na učestalosti ubrizgavanja i brzini nastupa djelovanja, već i na farmakološkoj kinetici. Po definiciji, kratkodjelujući GLP-1 RA karakteriziraju kratkotrajni vrhovi koncentracija lijeka u plazmi nakon svake injekcije, s povremenim razdobljima koncentracija blizu nule. Nasuprot tome, dugodjelujući GLP-1 RA karakterizirani su stalno povišenim koncentracijama lijeka u rasponu koji dovodi do značajne stimulacije GLP-1 receptora (92).

#### *1.6.4.7. SGLT2 inhibitori*

Inhibitori natrij-glukoznog kotransportera-2 (SGLT2) učinkovita su skupina lijekova u liječenju ŠBT2. Ovi lijekovi ciljano djeluju na natrij-glukozni kotransporter u proksimalnom zavijenom kanaliću bubrega, sprječavajući reapsorpciju filtrirane glukoze, što naposljetku rezultira glukozurijom (94). Druge terapijske dobrobiti djelovanja ove skupine lijekova, van kontrole glikemije, uključuju smanjenje krvnog tlaka, tjelesne težine i albuminurije. Tri su klinička ispitivanja i naknadne meta-analize proučavale inhibitore SGLT2 te pokazale značajne kardiovaskularne benefite koji uključuju smanjenje broja hospitalizacija zbog zatajenja srca te smanjeni rizik od infarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti u bolesnika s utvrđenom aterosklerotskom bolesti. Osim toga, lijekovi ove skupine imaju i mnoge dobrobit za bubrege. Neke od njih uključuju smanjenje pogoršanja brzine glomerularne filtracije, usporeno napredovanje bolesti do terminalne faze te usporen progres kronične bubrežne bolesti kod pacijenata sa ŠBT2 (94). SGLT2 inhibitori također su se pokazali korisni kod odgode početka terapije inzulinom u pacijenata koji prethodno nisu primali inzulin ili ukoliko pacijenti već koriste inzulin, uz SGLT2 inhibitore mogu smanjiti dozu (95).

### 1.6.5. Inzulin

Terapija inzulinom najvažniji je aspekt liječenja šećerne bolesti. Od otkrića inzulina 1921. godine razvijene su različite formulacije inzulina koje omogućuju (koliko je moguće) imitaciju njegovog endogenog lučenja (96). Prema podrijetlu razlikujemo goveđi, svinjski i humani inzulin. Goveđi se inzulin razlikuje od humanog po tri aminokiseline, zbog čega se sporo apsorbira nakon supkutane primjene. Svinjski se inzulin od humanog razlikuje po samo jednoj aminokiselini te se zato brže apsorbira i stvara manje protutijela nego goveđi inzulin (14). Preparati inzulina se još mogu podijeliti ovisno o brzini početka i duljini djelovanja na ultrakratkodjelujuće, kratkodjelujuće, inzuline srednjedugog djelovanja, brzodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske analoge s bifazičnim djelovanjem (97). Pristup inzulinskom liječenju određen je tipom šećerne bolesti. Liječenje ŠBT1 sastoji se od vanjske nadoknade inzulina, s obzirom da u tih bolesnika izostaje endogena sekrecija. Bolesnici s ŠBT2 tipično se inicijalno liječe oralnim antidijabeticima, međutim kako bolest napreduje, značajnom će broju bolesnika biti potreban inzulin za održavanje kontrole glikemije. Pristup u osoba sa ŠBT2 varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, hiperinzulinemije, periferne inzulinske rezistencije i povećane proizvodnje glukoze u jetri (97). Terapija inzulinom obično započinje primjenom bazalnog inzulina. Prosječna doza inzulina iznosi 0,5-0,7 jedinica po kilogramu tjelesne težine. Održavanje normalnog fiziološkog obrasca izlučivanja se sastoji od imitiranja bazalne razine inzulina tijekom dana, superponirano sa naletima izlučivanja inzulina nakon obroka. Takvi se skokovi u lučenju inzulina nakon obroka nazivaju bolusi ili postprandijalno izlučen inzulin (83). Liječenju se može pristupiti na tri načina. Konvencionalnim načinom liječenja primjenjuju se jedne do dvije injekcije inzulina srednjeg djelovanja sa ili bez dodatka male količine inzulina brzog djelovanja. Tehnikom multiplih supkutanih injekcija jednom dnevno se daje srednjedugodjelujući ili dugodjelujući inzulin uz doze kratkodjelujućeg inzulina prije svakog obroka. Treći način liječenja obuhvaća ubrizgavanje inzulina u supkutano masno tkivo putem inzulinske pumpe, u pokušaju da se postignu razine glukoze u krvi što bliže normalnima. Nuspojave terapije inzulinom obuhvaćaju hipoglikemiju, prolazne smetnje vida, inzulinsku rezistenciju te lipodistofiju koja uključuje promjene kože i potkožja na mjestu aplikacije inzulina (14).

### 1.7. Prognoza i prognostički čimbenici

Prognoza oboljelih od šećerne bolesti ovisi o različitim čimbenicima, ali je uvelike određena i životnim stilom pojedinca. Patofiziološki defekt koji se vidi u predijabetesu može



se riješiti modifikacijama životnog stila, stoga je bitno na vrijeme prevenirati kasnije komplikacije te pratiti preporuke u vezi s prehranom i tjelovježbom (98). Okolišni čimbenici, osobito prekomjerna tjelesna težina, u potencijalnih su dijabetičara značajniji za prognozu bolesti nego genetski čimbenici. Predviđa se da će globalna prevalencija šećerne bolesti dramatično porasti u nadolazećim desetljećima kako stanovništvo raste i stari, paralelno s rastućim trendom prekomjerne tjelesne težine i pretilosti (99). Potencijalni dijabetičari mogu pravovremenom kontrolom tjelesne težine, krvnog tlaka, šećera u krvi i razine kolesterola produjiti životni vijek, smanjujući rizik od komplikacija i smrti (100). Istraživanja su pokazala da osobe s rizikom od šećerne bolesti mogu smanjiti rizik komplikacija za 58% ako izgube 7% svoje tjelesne težine te ako vježbaju 150 minuta tjedno (101). Također smanjenje HbA1c-a s 9,9% na 7,7% je produjilo očekivani životni vijek za 3,4 godine. Smanjenje razine ITM-a s 41,4 kg/m<sup>2</sup> na 24,3 kg/m<sup>2</sup> produjilo je očekivani životni vijek za 3,9 godina, a smanjenje sistoličkog krvnog tlaka sa 160 mmHg na 114 mmHg produjilo je očekivani životni vijek za 1,9 godina. Uz to, sniženje razine lipoproteina niske gustoće sa 146 na 59 produjilo je očekivani životni vijek za 0,9 godina (100). Prosječni životni vijek dijabetičara iznosi oko 70% u usporedbi s ostatkom populacije (102). Danas najveći broj dijabetičara, njih čak 75%, umire od kardiovaskularnih komplikacija, uglavnom od koronarne bolesti. Koronarne su arterije zahvaćene jednakom učestalošću u muškaraca i žena oboljelih od šećerne bolesti, iako je učestalost manifestnog dijabetesa generalno češća u žena. U mladih dijabetičara vodeći uzrok smrti su renovaskularne komplikacije. Napretkom medicine, dijabetička koma danas gotovo da i ne postoji kao uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama. Valja naglasiti da je vrlo važno na vrijeme prepoznati bolest s obzirom da su neke komplikacije, kao što je dijabetička makro i mikroangiopatija, više povezane s trajanjem, nego s težinom bolesti (102).

## **1.8. Kanabidiol**

Biljka *Cannabis sativa* ili kanabis je najčešće korištena nedopuštena tvar u svijetu (103). Koristi se u medicinske, ali i rekreativne svrhe. Danas postoji velika upotreba kanabisa i tvari dobivenih od kanabisa koje se koriste pod zdravstvenim nadzorom u medicinske svrhe, ali je s druge strane velika i upotreba kod laika koji koriste kanabis i njegove derivate u rekreativne svrhe bez nadzora (104). Kanabis i njegovi sastojci indicirani su kao terapijski spojevi za brojna medicinska stanja, kao što su bol, tjeskoba, epilepsija, mučnina, povraćanje te posttraumatski stresni poremećaj (105). Postoji više od 550 kemijskih spojeva u kanabisu s

više od 100 identificiranih fitokanabinoida koji uključuju  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). Ove se molekule vežu na kanabinoidne receptore, ali istraživanja su pokazala da kanabinoidi djeluju i putem brojnih drugih ciljnih receptora (105). CBD neizravno djeluje kao endogeni agonist kanabinoidnog receptora potičući neuroprotektivne učinke kroz različite signalne putove (106). Smatra se da je CBD siguran za korištenje u usporedbi s THC-om jer za razliku od njega nema euforična i psihoaktivna svojstva, iako je u nekim istraživanjima dokazano da i CBD može modulirati simptome neuropsihijatrijskih oboljenja (107). Zbog jakog halucinogenog učinka THC-a kao najčešćeg fitokanabinoida pronađenog u kanabisu, ograničena je primjena kanabisa i smatra se ilegalnim u većini zemalja i regija (106).

#### 1.8.1. Utjecaj kanabidiola na liječenje predijabetesa i šećerne bolesti

Utjecaj CBD-a na predijabetes i šećernu bolest dosada je ispitan u nekoliko istraživanja. Preliminarne studije su pokazale da CBD može smanjiti učestalost predijabetesa i šećerne bolesti, poboljšati funkciju otočića gušterače, smanjiti upalu gušterače i uništenje  $\beta$ -stanica u modelu miša te može poboljšati otpornost na inzulin (107). Također, CBD modulira imunološki odgovor te dovodi do smanjenja razine proupalnih citokina, kao što su interferon  $\gamma$  i faktor nekroze tumora  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ) (107). Na mišjem modelu je dokazano da CBD poboljšava rane simptome dijabetesa te da ima potencijalan terapijski učinak na smanjenje progresije bolesti i nastanka njezinih komplikacija (108). Utvrđeno je da CBD može imati i učinkovit terapijski učinak na inzulinsku rezistenciju, smanjenje debljine i povećanje potrošnje energije, dok adipociti tretirani CBD-om potiču veće razine unosa glukoze te smanjuju nakupljanje masti sprječavajući time rezistenciju na inzulin (109,110).

#### 1.8.2. CBD u liječenju komplikacija šećerne bolesti

Prema dosadašnjim eksperimentalnim rezultatima CBD je pokazao potencijalnu terapijsku korist za predijabetes, šećernu bolest i njihove komplikacije, ali specifični molekularni mehanizmi odgovorni za te učinke još nisu u potpunosti razjašnjeni. Identificiranje tih mehanizama ključno je za razumijevanje načina na koji CBD djeluje i za razvoj učinkovitih tretmana liječenja. Za komplikacije predijabetesa i šećerne bolesti, CBD ne samo da djeluje preventivno nego ima i terapijsku vrijednost te poboljšava funkciju ciljnih organa. Usprkos svemu tome sigurnost i učinkovitost CBD-a kao i ulogu istog u zbrinjavanju bolesnika sa ŠBT2 tek treba dokazati.

### *1.8.2.1. Dijabetička nefropatija*

CBD se pokazao koristan u liječenju simptoma koji se javljaju u okviru kroničnog zatajenja bubrega kao što su kronična bol, svrbež, povraćanje i mučnina (103). Na mišjim modelima sa akutnim i kroničnim bubrežnim oboljenjima je dokazano korisno djelovanje CBD-a što daje pretpostavku da isto čini i na ljudima (103). Također je pokazao i terapijski učinak smanjenja nefrotoksičnosti uzrokovane kemoterapijskim lijekom cisplatinom, poboljšanje bubrežne funkciju te smanjenje tubularne nekroze i apoptoze (111). Na modelu dijabetičkog miša sa ŠBT1 dokazano je da CBD može ublažiti infiltraciju bubrega upalnim stanicama, ali ne može spriječiti fibrozu bubrega, dapače može čak i dodatno pogoršati oštećenje i bubrežnu disfunkciju (112). Nasuprot ovome zaključku, postoje i dva klinička istraživanja koja su donijela drugačije rezultate. Prvo kliničko ispitivanje je pokazalo da jedna oralna doza CBD-a u dozi od 200 mg nije imala nikakav učinka na bubrežnu funkciju dok je drugo kliničko ispitivanje pokazalo da dugotrajna primjena CBD-a u dozi od 100 mg nije imala nikakve nuspojave na bubrege (113,114). S obzirom da je dokazano da CBD generalno ima pozitivne terapijske učinke na bubrege, opravdana su daljnja istraživanja CBD-a na dijabetičku nefropatiju.

### *1.8.2.2. Dijabetička retinopatija*

Terapeutsko djelovanje CBD-a je dokazano i u slučaju dijabetičke retinopatije. Primjena CBD-a omogućuje značajno smanjenje neurotoksičnosti i upalnog odgovora inhibicijom aktivnosti p38 mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK), čime se štiti krvno-retinalna barijera (115), a sukladno tomu, CBD može oslabiti ekscitotoksičnost glutamina u retinalnim neuronima smanjenjem nitracije tirozina izazvane šećernom bolesti (116).

### *1.8.2.3. Dijabetička neuropatija*

Dokazano je da CBD ispoljava svoj analgetski učinak vežući se na 5-hidroksitriptamin 1A receptore te posljedično aktivira 5-hidroksitriptaminergički sustav u leđnoj moždini (117). Na taj način usporava napredovanje dijabetičke neuropatije. Studije koje sugeriraju da bi CBD mogao imati neuroprotektivne učinke su pokazale potencijal djelovanja CBD-a u ublažavanju kognitivnih nedostataka kao što su kognitivne disfunkcije izazvane upalom, cerebralne ishemije i jetrene encefalopatije. Smatra se da bi se CBD potencijalno mogao koristiti kao terapeutsko sredstvo za ova stanja (118). Zahvaljujući svojim antioksidativnim, protuupalnim i neuroprotektivnim svojstvima, CBD je predložen i kao potencijalni lijek za liječenje Alzheimerove bolesti (118). Utvrđeno je da CBD inhibira aktivnost acetilkolinesteraze te

značajno povećava središnji sadržaj acetilkolina, ali i pridonosi održavanju funkcije rezidualnih kolinergičkih neurona. Štoviše, CBD može inhibirati taloženje i ekspresiju amiloid- $\beta$  peptida i ispoljiti anti-apoptotsko djelovanje selektivnom aktivacijom receptora  $\gamma$  aktiviranog proliferatorom peroksisoma (PPAR- $\gamma$ ) (119).

#### *1.8.2.4. Utjecaj CBD-a na moždane patologije*

Šećerna bolest povećava učestalost moždanog udara 2-4 puta u odnosu na populaciju koja ne boluje od šećerne bolesti te se dodatni rizik od moždanog udara povećava za 3% svakom godinom trajanja bolesti (120,121). Brojne studije pokazale su da CBD djeluje terapijski i kod ishemijskog moždanog udara (122). Na mišjem modelu sa opstruiranom srednjom cerebralnom arterijom dokazano je da CBD može smanjiti opseg cerebralnog infarkta, povećati cerebralni protok krvi, ublažiti neurološke deficite i smanjiti propusnost krvno-moždane barijere (123). Također, CBD može smanjiti ozljedu mozga i time poboljšati dugoročni funkcionalni oporavak nakon ishemijske ozljede (122).

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

## **Glavni cilj istraživanja**

Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi utjecaj kronične suplementacije CBD-om na razine glukoze u krvi u bolesnika s predijabetesom.

## **Sporedni ciljevi istraživanja**

1. Utvrditi utjecaj kronične suplementacije CBD-om na razine inzulina i HbA1c u bolesnika s predijabetesom.
2. Utvrditi utjecaj kronične suplementacije CBD-om na lipidni status u bolesnika s predijabetesom.

## **Hipoteze**

1. Kronična primjena CBD-a dovest će do smanjenja glukoze u krvi u bolesnika s predijabetesom.
2. Kronična primjena CBD-a dovest će do smanjenja HbA1c u krvi bolesnika s predijabetesom.
3. Kronična primjena CBD-a dovest će do smanjenja razina inzulina u bolesnika s predijabetesom.
4. Kronična primjena CBD-a dovest će do smanjenja LDL-kolesterola u bolesnika s predijabetesom.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Istraživanje je planirano i izvršeno na Katedri za patofiziologiju i Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003-08/21-03/0003; ur. broj: 2181-198-03-04-21-0091; Split, 15. prosinca 2021. ) te je izvršeno sukladno etičkim načelima Helsinške deklaracije iz 2013. godine. Randomizirano ispitivanje na kojem se temelji ova podanaliza registrirana je u bazu podataka ClinicalTrials.gov (NCT05346562), a dizajnirana je kao randomizirano, dvostruko slijepo, placebo-kontrolirano, križno ispitivanje. Za potrebe analize nisu promatrani učinci CBD-a i placeba zasebno, već je samo utvrđena razlika parametara od interesa na početku studije i na kraju studije. Prije uključivanja u istraživanje i davanja pisanog pristanka za sudjelovanje svi su sudionici bili obaviješteni o vrsti postupaka i svrsi istraživanja.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje se sastojalo od 37 ispitanika s predijabetesom, utvrđeno prema važećim preporukama ADA-e (4). Ostali uključni kriteriji bili su:

- indeks tjelesne mase od 18,5 do 35,0 kg/m<sup>2</sup>
- dob između 40 i 70 godina

Uključivanje ispitanika izvršeno je putem mreže obiteljskih liječnika Splitsko-dalmatinske županije. Isključni kriteriji bili su:

- pušenje (uključujući duhan i proizvode na bazi kanabisa)
- sekundarni oblici hipertenzije
- aktivna maligna bolest
- bilo koji oblik dokumentirane srčane bolesti
- šećerna bolest
- kronična bolest bubrega
- giht
- kronična gastrointestinalna bolest
- značajni psihijatrijski poremećaji
- dijagnoza ili povijest epilepsije
- trudnoća i/ili dojenje
- primjena  $\beta$ -blokatora ili drugih antihipertenziva osim ACEi, CCB i diuretika



### 3.3. Postupci

Istraživanje se provodilo na način da je tijekom prve posjete svaki ispitanik bio podvrgnut kliničkom pregledu mjerenja arterijskog tlaka i relevantnih vitalnih znakova te antropometrijskim mjerenjima visine, težine, opsega struka i vrata. Uz klinički pregled svakom je ispitaniku zabilježena i anamneza. Arterijski je tlak mjereno prilikom svakog posjeta u sjedećem položaju sukladno preporukama, laboratoriju uređajem WatchBP Home A (Microlife AG Swiss Corporation, Widnau, Švicarska). Tijekom svakog eksperimentalnog posjeta ispitanicima su prikupljeni uzorci venske krvi iz kubitalne vene uz pomoću jednokratne sterilne igle kroz prethodno dezinficiranu površinu kože. Postupak je obuhvaćao prikupljanje uzoraka krvi tijekom ranih jutarnjih sati u količini od 3 do najviše 22 ml krvi. Uzorkovanje je izvedeno od strane educiranih laboratorijskih tehničara koji su u ovom istraživanju bili zaslijepljeni za raspodjelu ispitanika. Dio prikupljenih uzoraka krvi bio je poslan na analizu neposredno nakon prikupljanja, dok se dio alikvotirao i pohranio na  $-80^{\circ}\text{C}$  kako bi se iz njih naknadno analizirali biomarkeri. Osim toga, prikupljeni su i uzorci urina od svih ispitanika. Svi uzorci krvi i urina analizirani su u istom institucionalnom biokemijskom laboratoriju korištenjem standardnih operativnih postupaka. Poslije vađenja inicijalnog krvnog uzorka, ispitanici su izmjereni pomoću ljestvice bioelektrične impedancije Tanita DC-360 S (Tanita, Tokio, Japan) i AGE Reader-a (Seca, Birmingham, UK).

U okviru ovog istraživanja korištena je patentirana formulacija CBD-a naziva DehydraTECH<sup>TM</sup>2.0 CBD pripremljena je u obliku praška i punjena je u veganske gel kapsule, a svaka je kapsula sadržavala 75 mg CBD-a. Placebo kapsule punjene su na identičan način, ali bez CBD-a. Ispitanici su randomizirani u dvije sekvence (17 ispitanika u prvu i 20 u drugu). Ispitanici raspoređeni u prvu sekvencu (AB) primali su prvo placebo pet tjedana pa su nakon dvotjedne pauze primali CBD (225-300 mg prva 2,5 tjedna, a 375-450 mg druga 2,5 tjedna). Ispitanici raspoređeni u drugu sekvencu (BA) prvo su primali CBD prema istom režimu pa su nakon dvotjedne pauze primali placebo 5 tjedana. Nakon svakog perioda doziranja, ispitanici su ponovno došli u laboratorij gdje su im ponovljena sva navedena antropometrijska mjerenja, mjerenje tlaka, uzorkovanje krvi i urina. Za potrebe ovog istraživanja korištene su analize s početka i kraja studije. Ispitanici su instruirani da tijekom trajanja studije nastave s istim životnim stilom u vidu tjelesne aktivnosti i prehrane kao i prije uključanja.

### **3.4. Statistička analiza**

Statistički program SPSS za Windows (verzija 29.0, IBM, Armonk, NY, SAD) korišten je za statističku analizu, dok je Prism 8 za Windows® (verzija 8.01, GraphPad, La Jolla, CA, SAD) korišten za kreiranje grafova. Normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijski podaci prikazani su brojevima i postotcima, a analizirani su koristeći hi-kvadrat test. Budući da su sve numeričke varijable od interesa pratile normalnu distribuciju, prikazane su srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom. Za potrebe ovog istraživanja uspoređivali smo parametre od interesa na početku i na kraju studije (nakon placebo i CBD perioda doziranja) koristeći t-test za ovisne uzorke (parni t-test). Da bismo utvrdili je li promjena u razinama parametara glukoze u krvi neovisna o dobi, spolu i ITM-u, proveli smo multiplu linearnu regresijsku analizu. Značajnost je postavljena na 0,05 za sve analize.

## **4. REZULTATI**

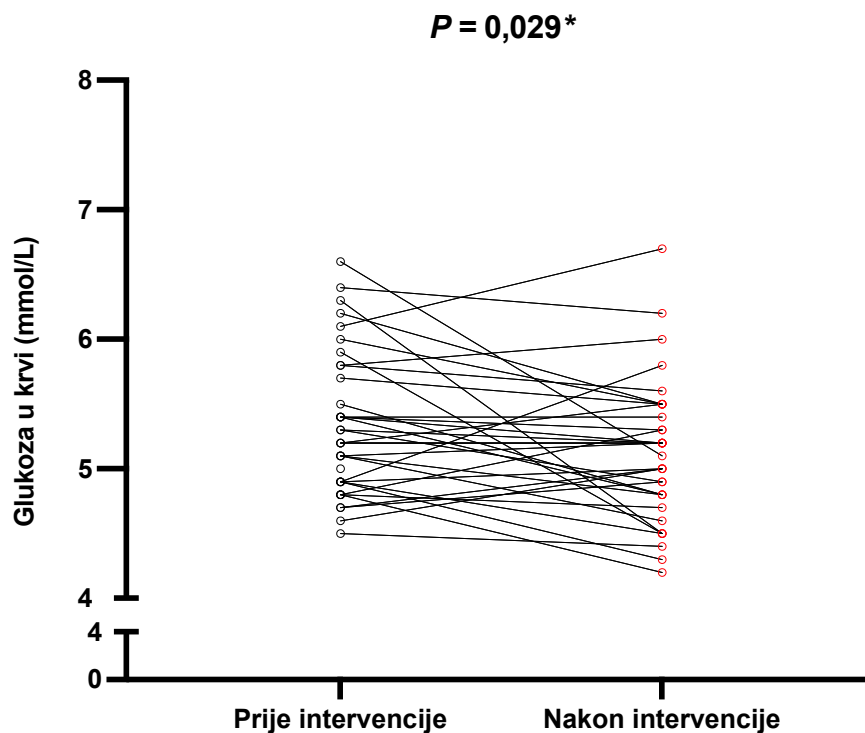
U istraživanje je uključeno ukupno 37 ispitanika s predijabetesom, prosječne dobi od  $56,3 \pm 9,1$  godina. 22 (58,3%) ispitanika bilo je ženskog spola, prosječnog sistoličkog arterijskog tlaka  $133,8 \pm 12,9$  mmHg i ITM-a od  $31,4 \text{ kg/m}^2$ . Osnovne karakteristike ispitivane populacije prikazane su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Osnovne karakteristike ispitivane populacije.

Parametar	Bolesnici s predijabetesom (n = 37)
Godine	$54,0 \pm 7,2$
Muški spol, n (%)	15 (41,7)
Indeks tjelesne mase, $\text{kg/m}^2$	$29,9 \pm 4,8$
Postotak tjelesne masti, %	$31,4 \pm 6,6$
Obiteljska anamneza KVB, n (%)	15 (40,5)
Socioekonomski status, n (%)	
Nizak	4 (10,8)
Prosječan	26 (70,3)
Iznadprosječan	7 (18,9)
Sistolički tlak, mmHg	$133,8 \pm 12,9$
Dijastolički tlak, mmHg	$84,1 \pm 10,2$
GUK natašte, mmol/L	$5,3 \pm 0,6$
Ukupni kolesterol, mmol/L	$5,6 \pm 0,9$
LDL-kolesterol, mmol/L	$3,4 \pm 0,8$
HDL-kolesterol, mmol/L	$1,5 \pm 0,4$
Trigliceridi, mmol/L	$1,6 \pm 0,9$
Kreatinin, $\mu\text{mol/L}$	$74 \pm 16$
AST, U/L	$24,4 \pm 7,4$
ALT, U/L	$25,3 \pm 10,1$
GGT, U/L	$14,4 (12,0-26,0)$

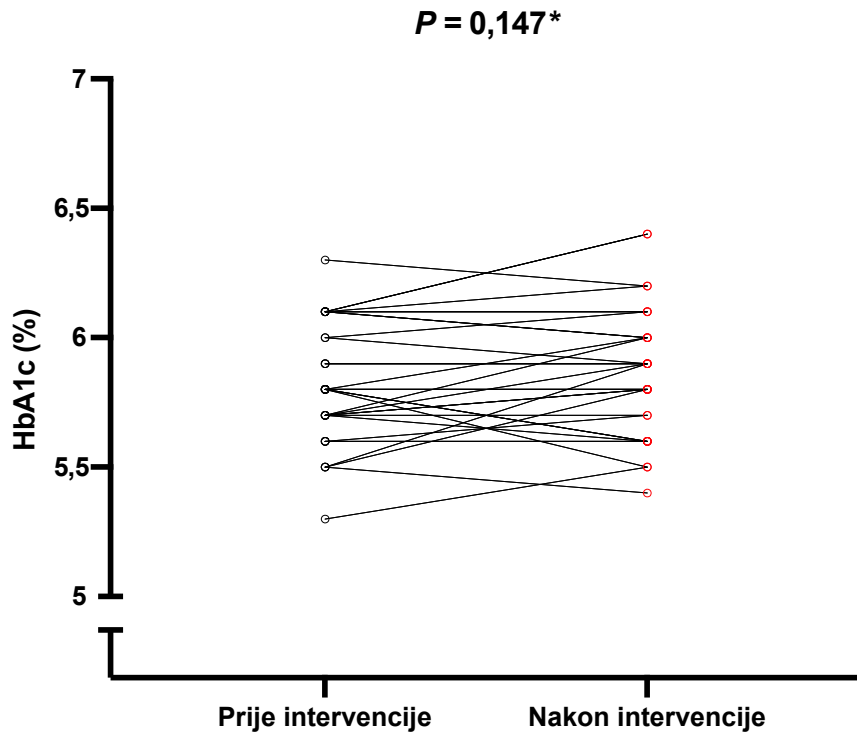
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, medijan (IQR) ili n (%). Kratice: KVB: kardiovaskularna bolest, GUK: glukoza u krvi, LDL: lipoprotein male gustoće (engl. *low-density lipoprotein*), HDL: lipoprotein velike gustoće (engl. *high-density lipoprotein*), AST: aspartat-aminotransferaza; ALT: alanin-aminotransferaza; GGT: gama-glutamilttransferaza.

Uslijed 12-tjedne intervencije (5 tjedana CBD-a i 5 tjedana placeba, uz dvotjedni *washout*) došlo je do statistički značajnog smanjenja glukoze u krvi ( $5,3 \pm 0,6$  mmol/L vs.  $5,1 \pm 0,5$  mmol/L,  $P = 0,029$ ) (Slika 5). Multivarijatna analiza je pokazala da je navedena razlika bila neovisna o dobi, spolu i ITM-u ( $P = 0,037$ ).

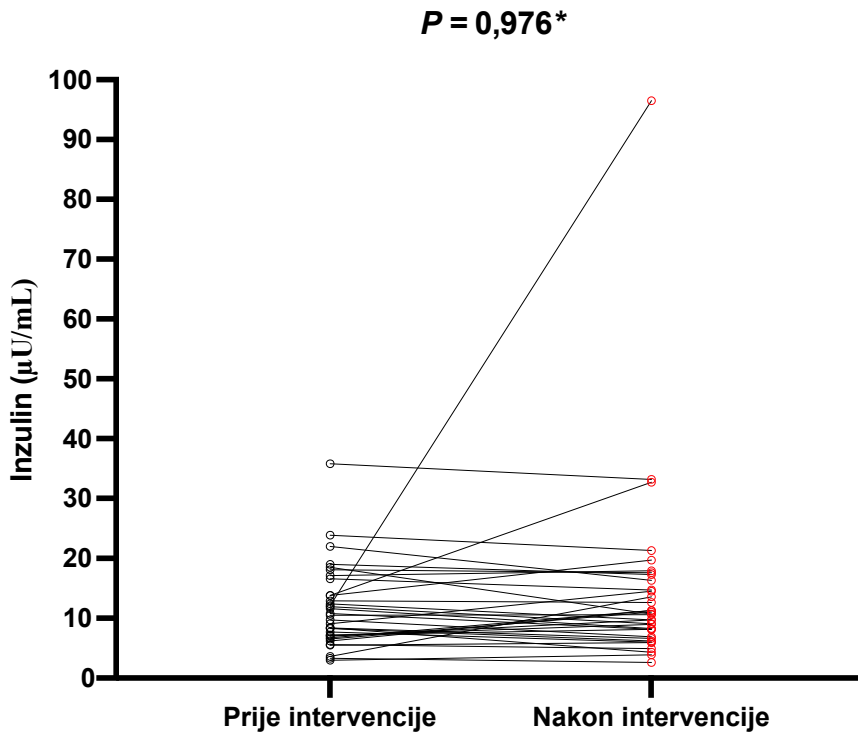


**Slika 5.** Dinamika glukoze u krvi uslijed kronične suplementacije CBD-om. CBD: kanabidiol. Točke na grafu predstavljaju pojedinačne vrijednosti prije (crne točke) i nakon (crvene točke) intervencije. \* T-test za ovisne uzorke

S druge strane, uslijed iste intervencije nije došlo do značajnog smanjenja HbA1c ( $5,8 \pm 0,2 \%$  vs.  $5,9 \pm 0,2 \%$ ,  $P = 0,148$ ) (Slika 6) niti inzulina u krvi ( $10,5$  ( $7,1 - 13,5$ )  $\mu\text{U/mL}$  vs.  $10,7$  ( $7,5 - 16,0$ )  $\mu\text{U/mL}$ ,  $P = 0,976$ ) (Slika 7).

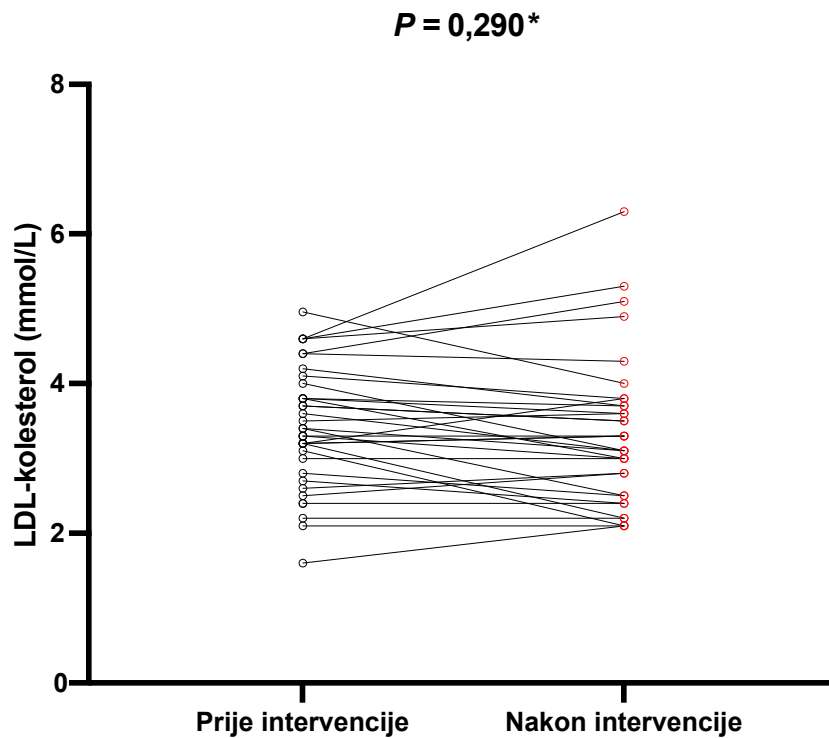


**Slika 6.** Dinamika HbA1c u krvi uslijed kronične suplementacije CBD-om. CBD: kanabidiol. Točke na grafu predstavljaju pojedinačne vrijednosti prije (crne točke) i nakon (crvene točke) intervencije. \* T-test za ovisne uzorke



**Slika 7.** Dinamika inzulina u krvi uslijed kronične suplementacije CBD-om. CBD: kanabidiol. Točke na grafu predstavljaju pojedinačne vrijednosti prije (crne točke) i nakon (crvene točke) intervencije. \* Wilcoxonov test

Konačno, nije bilo značajne dinamike u koncentracijama LDL-kolesterola ( $3,4 \pm 0,8$  mmol/L vs.  $3,3 \pm 1,0$  mmol/L,  $P = 0,290$ ) (Slika 8).



**Slika 8.** Dinamika LDL-kolesterola u krvi uslijed kronične suplementacije CBD-om. CBD: kanabidiol. Točke na grafu predstavljaju pojedinačne vrijednosti prije (crne točke) i nakon (crvene točke) intervencije. \* T-test za ovisne uzorke

## **5. RASPRAVA**



Rezultati ovog istraživanja upućuju na to da CBD ima potencijalnu ulogu u prevenciji i liječenju šećerne bolesti i njezinih komplikacija. Točnije, ciljevi našeg istraživanja su bili utvrditi utjecaj kronične suplementacije CBD-om na razinu glukoze u krvi, HbA1c-a, inzulina i LDL-kolesterola u bolesnika s predijabetesom. Rezultati su pokazali koristan učinak suplementacije CBD-om na smanjenje razine glukoze u krvi u bolesnika s predijabetesom, dok kronična primjena CBD-a nije utjecala na razine HbA1c-a, inzulina i LDL-kolesterola u istih bolesnika.

Učinci CBD-a dosada su istraživani uglavnom na životinjskim modelima te se zbog njegove sposobnosti djelovanja na metabolizam lipida i glukoze te učinkovitosti u liječenju šećerne bolesti na životinjskim modelima, teoretizira da ima i poželjne učinke na snižavanje hiperglikemiju u ljudi (124). CBD djeluje na receptore u endokanabinoidnom sustavu, što je korijen mnogih njegovih mogućih terapijskih primjena. Naime, endokanabinoidni sustav, koji regulira unos hrane i potrošnju energije, često pokazuje pretjeranu aktivnost u ljudi sa prekomjernom tjelesnom težinom ili u oboljelih od ŠBT2 (125). Prekomjerna tjelesna težina, inzulinska rezistencija i pretilost danas su vodeći zdravstveni problemi diljem svijeta. Navedeni problemi uključuju prekomjerno ili abnormalno nakupljanje masnoće te su glavni čimbenici rizika za niz kroničnih bolesti, poput šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti ili malignih oboljenja. Mnoga su istraživanja pokazala da CBD utječe na metabolizam lipida i glukoze djelovanjem na različite receptore kao i na nekoliko njihovih metabolita. Iz postojećih podataka možemo zaključiti da CBD ima obećavajući potencijal kao terapijsko sredstvo te da bi mogao biti učinkovit u ublažavanju simptoma inzulinske rezistencije, ŠBT2 i metaboličkog sindroma (124). Pretkliničke studije koje su istraživale terapijski potencijal pročišćenog CBD-a su pokazale da liječenje istim može imati terapijski učinak kod ŠBT2 na način da djeluje na povećanje inzulina, smanjenje glukoze u krvi, sniženje razine lipida te sniženje razine ukupnog kolesterola (126). Nasuprot tome, jedno randomizirano kliničko istraživanje koje je ispitalo terapijske učinke pročišćenog CBD-a, davajući 100 mg dvaput dnevno tijekom 13 tjedana kod pacijenata s ŠBT2, nije pokazalo pozitivne metaboličke učinke CBD-a (124). U navedenoj dozi od 200 mg dnevno, CBD nije uspio utjecati na kontrolu glikemije, osjetljivost na inzulin ili na profil lipida. Uvidom u metodologiju navedenog istraživanja, postoji i mogućnost da doza CBD-a korištena u istraživanju nije bila dovoljna da bi rezultirala određenim korisnim učincima. U okviru našeg istraživanja, ispitanicima smo davali oralne doze CBD-a od 225 do 450 mg te su navedene doze pokazale efektivan učinak na sniženje razine glukoze u krvi.

Prisutnost kanabinoidnih receptora unutar endokrinog pankreasa otprije je utemeljena, međutim još nisu dobiveni pouzdani podaci o ekspresiji CB1 i CB2 receptora u stanicama otočića gušterače (127). Starowicz i sur. su pokazali ekspresiju CB1 receptora u mišjim  $\alpha$ -stanicama koje izlučuju glukagon, dok je CB2 receptor nađen unutar mišjih  $\alpha$ -stanica i  $\beta$ -stanica koje izlučuju inzulin. Slično, u studiji provedenoj na ljudskim uzorcima utvrđeno je da je CB1 receptor bio prisutan u  $\alpha$ -stanicama, ali i u manjoj mjeri u  $\beta$ -stanicama, dok je CB2 bio lociran samo u delta stanicama koje izlučuju somatostatin (127). S obzirom da gušterača luči inzulin i glukagon, za očekivati je da se djelovanjem na navedene receptore može uplitati u održavanje homeostaze glukoze. Nasuprot navedenoj studiji, naše istraživanje nije pokazalo značajan učinak kronične suplementacije CBD-a na promjene razine inzulina. Nadalje, Weiss i sur. su u svojoj studiji izvijestili da je CBD smanjio plazmatsku razinu proupalnih citokina, odnosno TNF- $\alpha$  i interferona gama, dok su protuupalni citokini, interleukin 4 i interleukin 10, bili povećani. U histološkom je pregledu pak uočena smanjena upala otočića gušterače, kao i smanjena destrukcija  $\beta$ -stanica (128). Navedeno upućuje da CBD ima sposobnost spriječiti i smanjiti oštećenja gušterače.

Uz epidemiju pretilosti, ŠBT2 i metaboličkog sindroma, navedeno prati i sve češći razvoj bolesti jetre kao rezultat prekomjernog nakupljanja masnoće i de novo sintetiziranih lipida u hepatocitima (129). Promjene u oksidaciji masnih kiselina u jetri uvelike su povezane uz navedene metaboličke poremećaje. U prijašnjim je studijama istaknuto da hepatociti proizvode endokanabinoide te posjeduju CB1 i CB2 receptore (130). Silvestri i sur. su pokazali pozitivan utjecaj CBD-a na jetru, točnije smanjenje unutarstaničnog sadržaja lipida, vjerojatno povećanjem lipolize i mitohondrijske aktivnosti kroz povećanu oksidaciju masnih kiselina (131). Nasuprot tome, u našem je istraživanju pokazano da kronična suplementacija CBD-om nije imala učinka na promjenu razine LDL-a. Provedene pilot studije koje su istraživale učinak CBD-a na razinu lipida u bolesnika s ŠBT2 su također pokazale da CBD nije proizveo nikakvo poboljšanje u kontroli lipida, s tim da se kao mogući razlog nedostatka terapijskih učinaka uočenih tijekom primjene CBD-a navode preniske doze CBD-a korištene u studiji (125). S obzirom da su pronađeni receptori CB1 i CB2 u visceralnom i potkožnom masnom tkivu, Silvestri i sur. ističu da CBD može utjecati i na smanjenje nakupljanja triacilglicerola u adipocitima (127,131). Ovi rezultati naglašavaju potencijalnu ulogu CBD-a u indukciji lipolize. Slično navedenoj studiji, Ramlugon i sur. su pokazali da liječenje CBD-om izaziva aktivaciju mitohondrija i povećava potrošnju kisika, što bi moglo biti objašnjenje za smanjeno nakupljanje masti u adipocitima unatoč povećanom unosu glukoze (132). Nedavna su istraživanja pokazala da je CBD inhibirao debljanje u štakora koji su bili podvrgnuti

prehrani s visokim udjelom masti tijekom 14 dana, a taj je učinak vjerojatno bio posredovan CB2 receptorom (133). Autori su potvrdili učinak korištenjem selektivnog CB2 antagonista koji je spriječio smanjenje debljanja zbog liječenja CBD-om (133). Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se otkrili mehanizmi kojima CBD izaziva navedene metaboličke promjene u adipocitima.

Konačno, u našem ispitivanju, CBD nije demonstrirao značajan učinak na razine glikiranog hemoglobina, dok je u drugoj studiji na miševima kombinacija CBD-a i probiotika pokazala antidijabetičko djelovanje, odnosno rezultirala smanjenjem HbA1c-a i glukoze u plazmi miševa koji boluju od ŠBT2. Naime, svakodnevna primjena kombinacije CBD-a i probiotika rezultirala je značajnim smanjenjem HbA1c sa 7% na 4% (134).

Jedna od glavnih limitacija ove podanalize je ograničen broj ispitanika. Također, istraživanje je bilo limitirano izostavljanjem pušača, trudnica, dojilja što ograničava da se zaključci istraživanja prenesu i na te populacije. Nadalje, korištena je samo jedna formulacija CBD-a, što limitira zaključivanje o drugim formulacijama koje sadrže CBD (135,136).

Zaključno, naši rezultati ističu važnost suplementacije CBD-om kao potencijalnog čimbenika u regulaciji hiperglikemije kod osoba s predijabetesom. Nadalje, s obzirom na vrlo raširenu primjenu CBD-a u svijetu, ovo istraživanje pruža i uvid u sigurnost formulacije CBD-a za osobe s poremećenom regulacijom glukoze u krvi, u vidu da nema pogoršanja uslijed kronične ingestije. Zbirno, ova saznanja nam daju poticaj za daljnju provedbu kliničkih ispitivanja suplementacije CBD-om kako bismo utvrdili mogu li se rezultati ovog istraživanja primjenjivati na širu populaciju.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Kronična primjena CBD-a dovela je do smanjenja glukoze u krvi u bolesnika s predijabetesom.
2. Kronična primjena CBD-a nije utjecala na razine HbA1c u krvi bolesnika s predijabetesom.
3. Kronična primjena CBD-a nije utjecala na razine inzulina u krvi bolesnika s predijabetesom
4. Kronična primjena CBD-a nije dovela do smanjenja LDL-kolesterola u bolesnika s predijabetesom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus - Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (2019). 2019;131(Suppl 1):6-15..
2. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(9):1529-34.
3. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand.* 2022;37(1):61-6.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. On behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19-S40.
5. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix (Zagreb).* 2009;80-1:82-8.
6. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB i sur. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
7. HeMED. Diabetes mellitus [Internet]. Hrvatska: Agencija za medicinske lijekove i medicinske proizvode; c2023 [pristupljeno 23.svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://hemed.hr/>
8. Takahashi I. Importance of Heparan Sulfate Proteoglycans in Pancreatic Islets and  $\beta$ -Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12082.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-S9.
10. Grahovac M, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Kreso A, Ticinovic Kurir T i sur. Adherence to Mediterranean diet and advanced glycation endproducts in patients with diabetes. *World J Diabetes.* 2021;12(11):1942-56.
11. Márquez A, Martín J. Genetic overlap between type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2022;44(1):81-97.
12. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes.* 2021;12(6):685-705.

13. Gökçay Canpolat A, Şahin M. Glucose Lowering Treatment Modalities of Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:7-27.
14. Kasper DL, Braunwald E, Fauci SA i sur. Harrison. Principi interne medicine. 19. izdanje. 4. hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2019.
15. Gale EA. Is type 2 diabetes a category error? *Lancet.* 2013;381(9881):1956-7.
16. Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2009;9(1):26-32.
17. Backholer K, Chen L, Shaw J. Screening for diabetes. *Pathology.* 2012;44(2):110-4.
18. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917169.
19. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):237-50.
20. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(12):499-506.
21. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med.* 2021;36(1):15-24.
22. Ronen JA, Gavin M, Ruppert MD, Peiris AN. Glycemic Disturbances in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cureus.* 2019;11(4):e4551.
23. Bloom SR, Polak JM. Glucagonoma syndrome. *Am J Med.* 1987;82(5B):25-36.
24. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother.* 2018;52(1):86-90.
25. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):207-17.
26. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E i sur. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5003.



27. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022;43(5):763-93.
28. Mustaniemi S, Väärasmäki M, Eriksson JG, Gissler M, Laivuori H, Ijäs H i sur. Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes. *Endocr Connect.* 2018;7(7):859-69.
29. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):377-90.
30. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O i sur. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):25-32.
31. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(3):315-21.
32. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes.* 2021;12(5):514-23.
33. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2019;63:9-14.
34. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):587-606.
35. Fishbein HA, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. *Diabetes in America.* National Diabetes Data Group. National Institutes of Health. 1995; 283-92
36. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr* 2010;156:180-4.
37. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-43.
38. Park BE, Meacham WF, Netsky MG. Nonketotic hyperglycemic hyperosmolar coma. Report of neurosurgical cases with a review of mechanisms and treatment. *J Neurosurg.* 1976;44:409-17.

39. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(2):112-6.
40. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:244-9.
41. GBD 2019 Blindness and Visual Impairment Collaborators . Causes of blindness and visual impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to vision 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):144-60.
42. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1169-79.
43. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M i sur. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
44. The Diabetic Retinopathy Study Research Group . Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82-106.
45. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(2):112-6.
46. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *BMJ*. 2017;356:6505.
47. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens*. 2011; 13: 244-51.
48. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res*. 2016; 118: 1771-85.
49. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(6):14791641211058856.

50. Hong D , Zheng T, Jia-qing S, Jian W, Zhi-hong L, Lei-shi L. Nodular glomerular lesion: a later stage of diabetic nephropathy? *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(2):189-95.
51. Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. *J Diabetes Investig.* 2015;6(1):3-5.
52. Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;170:36-47.
53. Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. *Caspian J Intern Med.* 2015;6(3):120-7.
54. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB i sur. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-63.
55. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Seminars in Nephrology.* 2007;27(2):195-207.
56. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai.* 2010;93 Suppl 6: S228-S41.
57. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1510-8.
58. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747-87.
59. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL i sur. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):42.
60. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA i sur. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54.
61. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(1):48-60.
62. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366(9498):1719-24.

63. Shaw J. Diagnosis of prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011;95(2):341-52.
64. Andrikopoulos S, Blair AR, Deluca N, Fam BC, Proietto J. Evaluating the glucose tolerance test in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(6):E1323-32.
65. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for Diabetes and Prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):369-85.
66. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician.* 2012;41(6):391-3.
67. Temelkova-Kurktschiev TS, Hanefeld M. Oral glucose tolerance test: to be or not to be performed? *Clin Lab.* 2002;48(3-4):143-52.
68. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393-400.
69. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA.* 2023; 11;329(14):1206-16.
70. Davidson MB. Historical review of the diagnosis of prediabetes/intermediate hyperglycemia: Case for the international criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109219.
71. Oskovi-Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:257-72.
72. American Diabetes Association 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021:S100-S10.
73. Ojo O, Ojo OO, Adebowale F, Wang XH. The effect of dietary glycaemic index on glycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2018;10:373.
74. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;131:124-131.
75. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J i sur. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care.* 2019;42:731-54.

76. Vogtschmidt YD, Raben A, Faber I, de Wilde C, Lovegrove JA, Givens DI i sur. Is protein the forgotten ingredient: Effects of higher compared to lower protein diets on cardiometabolic risk factors. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2021;328:124-35.
77. Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2016;39:1448-57.
78. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli AS, Caraceni P, Marchesini G i sur. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients*. 2021;13(8):2748.
79. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ i sur. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(2):353-68.
80. Heiskanen MA, Motiani KK, Mari A, Saunavaara V, Eskelinen JJ, Virtanen KA i sur. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(8):1817-28.
81. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Hickner RC i sur. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(4):1079-85.
82. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):181-7.
83. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med*. 2011;123(4):17-26.
84. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S. A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1907-32.

85. Ganesan K, Rana MBM, Sultan S. Oral Hypoglycemic Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>
86. Di Mauro S, Filippello A, Scamporrino A, Purrello F, Piro S, Malaguarnera R. Metformin: When Should We Fear Lactic Acidosis? *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8320.
87. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006;55(5 Suppl 1):S20-7.
88. Philip J, Fernandez CJ. Efficacy and Cardiovascular Safety of Meglitinides. *Curr Drug Saf.* 2021;16(2):207-16.
89. Kaur Manjal S, Kaur R, Bhatia R, Kumar K, Singh V, Shankar R. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorg Chem.* 2017;75:406-23.
90. Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC. An overview on the role of bioactive  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol.* 2020;145:111738.
91. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D i sur. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
92. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
93. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinology.* 2012;8:728-42.
94. Baker ML, Perazella MA. SGLT2 inhibitor therapy in patients with type-2 diabetes mellitus: is acute kidney injury a concern? *J Nephrol.* 2020;33(5):985-94.
95. Gwendolyne AJ, Sangeeta RK. Insulin Independence With SGLT2 Inhibitor Use in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):1153-4.
96. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(7):385-99.

97. Ahmad K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *J Tradit Chin Med.* 2014;34(2):234-7.
98. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why should we care? *Methodist debakey cardiovasc J.* 2018;14(4):289-97.
99. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):25-32.
100. Kianmehr H, Zhang P, Luo J, Guo J, Pavkov ME, Bullard KM i sur. Potential Gains in Life Expectancy Associated With Achieving Treatment Goals in US Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227705.
101. Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT i sur. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-86.
102. Schatz H. Der Krankheitsverlauf und die Prognose des Diabetes mellitus. *Acta Med Austriaca.* 1976;3(5):154-60.
103. Hall W, Renstrom M, Poznyak V. *The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use.* World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.
104. National Conference of State Legislatures [Internet]. Washington DC: 2023. Medical Uses of Cannabis. [pristupljeno 13. Srpnja 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>
105. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1264:1-13.
106. Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L,. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* 2020;192:112163.
107. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 2019;8(7):989.

108. Weiss L, Zeira M, Reich S, Slavin S, Raz I, Mechoulam R i sur. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology*. 2008;54(1):244-9.
109. Levendal R, Schumann D, Donath M, Frost C. Cannabis exposure associated with weight reduction and  $\beta$ -cell protection in an obese rat model, *Phytomedicine*. 2012;19(7):575-82.
110. Ramlugon S, Levendal RA, Frost CL. Time-dependent effect of phytocannabinoid treatments in fat cells. *Phytother Res*. 2018;32(6):1080-9.
111. Pan H, Mukhopadhyay P, Rajesh M, Patel V, Mukhopadhyay B, Gao B i sur. Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;328(3):708-14.
112. Carmona-Hidalgo B, García-Martín A, Muñoz E, González-Mariscal I. Detrimental Effect of Cannabidiol on the Early Onset of Diabetic Nephropathy in Male Mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(9):863.
113. Tayo B, Taylor L, Sahebkar F, Morrison G. A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Trial of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cannabidiol in Subjects with Mild to Severe Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):747-55.
114. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M i sur. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1615-20.
115. El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y, Tsai NT, Caldwell RB, Liou GI. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am J Pathol*. 2006;168(1):235-44.
116. El-Remessy AB, Khalil IE, Matragoon S, Abou-Mohamed G, Tsai NJ, Roon P i sur. Neuroprotective effect of (-)Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol*. 2003;163(5):1997-2008.
117. Jesus C, Redivo D, Gasparin A, Sotomaior B, de Carvalho M, Genaro K i sur. Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT1A receptors. *Brain Res*. 2019;1715:156-64.



118. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2017;8:20.
119. Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR $\gamma$  involvement. *Phytother Res.* 2014;28(7):1007-13.
120. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E i sur. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
121. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ i sur. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):447-54.
122. Ceprián M, Jiménez-Sánchez L, Vargas C, Barata L, Hind W, Martínez-Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology.* 2017;116:151-9.
123. Khaksar S, Bigdeli MR. Correlation Between Cannabidiol-Induced Reduction of Infarct Volume and Inflammatory Factors Expression in Ischemic Stroke Model. *Basic Clin Neurosci.* 2017;8(2):139-146.
124. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD i sur. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1777-86.
125. Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:114.
126. Zorzenon MRT, Santiago AN, Mori MA, Piovan S, Jansen CA, Perina Padilha ME i sur. Cannabidiol improves metabolic dysfunction in middle-aged diabetic rats submitted to a chronic cerebral hypoperfusion. *Chem Biol Interact.* 2019;312:108819.

127. Starowicz KM, Cristino L, Matias I, Capasso R, Racioppi A, Izzo AA i sur. Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity*. 2008;16:553–65.
128. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S i sur. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. 2006;39:143–51.
129. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. 2010;42:320–30.
130. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S i sur. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005;115:1298–305.
131. Silvestri C, Paris D, Martella A, Melck D, Guadagnino I, Cawthorne M i sur. Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *J Hepatol*. 2015;62:1382–90.
132. Ramlugon S, Levendal R-A, Frost CL. Time-dependent effect of phytocannabinoid treatments in fat cells. *Phyther Res*. 2018;32:1080–9.
133. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett*. 2011;490:82–4.
134. Biorxiv.org [Internet]. The synergy between cannabidiol and probiotics curtails the glycemic indicators, enhances insulin production, and alleviates the symptoms of type 2 diabetes. [pristupljeno 04. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.06.04.597375v2>.
135. Kumric M, Bozic J, Dujic G, Vrdoljak J, Dujic Z. Chronic Effects of Effective Oral Cannabidiol Delivery on 24-h Ambulatory Blood Pressure and Vascular Outcomes in Treated and Untreated Hypertension (HYPER-H21-4): Study Protocol for a Randomized, Placebo-Controlled, and Crossover Study. *J Pers Med*. 2022;12(7):1037.
136. Dujic G, Kumric M, Vrdoljak J, Dujic Z, Bozic J. Chronic Effects of Oral Cannabidiol Delivery on 24-h Ambulatory Blood Pressure in Patients with Hypertension (HYPER-H21-4): A Randomized, Placebo-Controlled, and Crossover Study. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(4):979-89.

## **8. SAŽETAK**

## **Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj suplementacije kanabidiolom na parametre metabolizma glukoze u bolesnika s predijabetesom.

## **Ispitanici i postupci**

Istraživanje je uključivalo 37 ispitanika s predijabetesom. U okviru istraživanja svakom je ispitaniku uz uzimanje povijesti bolesti obavljen klinički pregled te antropometrijsko mjerenje. Tijekom svakog eksperimentalnog posjeta uzet je uzorak venske krvi iz kubitalne vene i uzorak urina. Nakon vađenja inicijalnog uzorka krvi, ispitanici su procijenjeni pomoću ljestvice bioelektrične impedancije. Tijekom razdoblja od 12 tjedana, ispitanici su primali CBD (5 tjedana) i Placebo (5 tjedana) uz dvotjednu pauzu između perioda doziranja. Nakon svakog perioda doziranja, ispitanici su ponovno došli u laboratorij gdje su im ponovljena sva antropometrijska mjerenja, mjerenje tlaka, uzorkovanje krvi i urina.

## **Rezultati**

Uslijed 12-tjedne intervencije (5 tjedana CBD-a i 5 tjedana placeba, uz dvotjedni *washout*) došlo je do statistički značajnog smanjenja glukoze u krvi ( $5,3 \pm 0,6$  mmol/L vs.  $5,1 \pm 0,5$  mmol/L,  $P = 0,029$ ). S druge strane, uslijed iste intervencije nije došlo do značajnog smanjenja HbA1c ( $5,8 \pm 0,2$  % vs.  $5,9 \pm 0,2$  %,  $P = 0,148$ ) niti inzulina u krvi ( $10,5$  ( $7,1 - 13,5$ )  $\mu$ U/mL vs.  $10,7$  ( $7,5 - 16,0$ )  $\mu$ U/mL,  $P = 0,976$ ). Konačno, nije bilo značajne dinamike u koncentracijama LDL-kolesterola ( $3,4 \pm 0,8$  mmol/L vs.  $3,3 \pm 1,0$  mmol/L,  $P = 0,290$ ).

## **Zaključak**

Naši rezultati ističu važnost suplementacije kanabidiolom kao potencijalnog čimbenika u regulaciji hiperglikemije kod osoba s predijabetesom. Ova nam saznanja daju poticaj za daljnju provedbu kliničkih istraživanja kako bi sa sigurnošću utvrdili mogu li se rezultati ovog istraživanja primjenjivati na širu populaciju.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The influence of cannabidiol supplementation on glucose metabolism parameters in patients with prediabetes

### **Objective of the Study**

The primary objective of this study was to determine the association between chronic cannabidiol supplementation and parameters of glucose metabolism in patients with prediabetes.

### **Participants and Procedures**

The study included 37 participants with prediabetes. As part of the research, a clinical examination and anthropometric measurement were performed on each subject along with taking a medical history. During each experimental visit, a venous blood sample was taken from the cubital vein and a urine sample was taken. After the initial blood sample was taken, subjects were assessed using a bioelectrical impedance scale. During 12-week period, the subjects received CBD (5 weeks) and Placebo (5 weeks) with a two-week washout between dosing periods. After each dosing period, the subjects came back to the laboratory where all anthropometric measurements, blood pressure measurements, blood and urine sampling were repeated.

### **Results**

Following a 12-week intervention (5 weeks of CBD and 5 weeks of placebo, with a two-week washout), there was a statistically significant decrease in fasting plasma glucose ( $5.3 \pm 0.6$  mmol/L vs.  $5.1 \pm 0.5$  mmol /L,  $P = 0.029$ ). On the other hand, as a result of the same intervention, there was no significant reduction in HbA1c ( $5.8 \pm 0.2$  % vs.  $5.9 \pm 0.2$  %,  $P = 0.148$ ) or blood insulin ( $10.5$  (7.1 – 13.5)  $\mu\text{U}/\text{mL}$  vs.  $10.7$  (7.5 – 16.0)  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ,  $P = 0.976$ ). Finally, there was no significant dynamics in LDL-cholesterol concentrations ( $3.4 \pm 0.8$  mmol/L vs.  $3.3 \pm 1.0$  mmol/L,  $P = 0.290$ ).

### **Conclusion**

Our results highlight the importance of cannabidiol supplementation as a potential factor in the regulation of hyperglycemia in people with prediabetes. These findings give us an incentive to carry out further clinical research in order to determine with certainty whether the results of this research can be applied to the wider population.