

# Uporedba učinaka inzulina glargina U-300 i degludeca na hematološke i upalne parametre u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

---

Viljac, Antea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:479598>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Antea Viljac**

**USPOREDBA UČINAKA INZULINA GLARGIN U-300 I DEGLUDECA NA UPALNE  
I HEMATOLOŠKE PARAMETRE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP A**

**2**

**Diplomski rad**

**2019. /2020.**

**Mentor: doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Antea Viljac**

**USPOREDBA UČINAKA INZULINA GLARGIN U-300 I DEGLUDECA NA UPALNE  
I HEMATOLOŠKE PARAMETRE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP A**

**2**

**Diplomski rad**

**2019. /2020.**

**Mentor: doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2020.**

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija i klasifikacija šećerne bolesti .....	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2 .....	3
1.4. Klinička slika.....	5
1.5. Dijagnoza .....	6
1.6. Komplikacije šećerne bolesti.....	8
1.7. Liječenje šećerne bolesti tipa 2.....	9
1.7.1. Farmakološko liječenje .....	10
1.7.1.1. Liječenje beta-citotropnim i nebeta-citotropnim antidijabeticima.....	10
1.7.1.2. Liječenje inzulinskim pripravcima.....	13
1.7.1.2.1. Inzulin glargin U-100 i glargin U-300.....	16
1.7.1.2.2. Inzulin degludec .....	17
1.8. Hematološki i upalni parametri u osoba sa šećernom bolešću .....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE .....	21
2.1 Cilj istraživanja.....	22
2.2. Hipoteze istraživanja.....	22
3. MATERIJALI I METODE .....	23
3.1. Ustroj istraživanja .....	24
3.2. Ispitanici .....	24
3.3. Statistička obrada.....	25
4. REZULTATI.....	26
5. RASPRAVA .....	30
6. ZAKLJUČCI .....	34
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	36
8. SAŽETAK .....	48
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS .....	52

## **Zahvale**

*Zahvaljujem svom mentoru na velikodušnoj pomoći i podršci pri izradi ovog rada.*

*Veliko hvala i mojim prijateljima i kolegama koji su razdoblje mog studentskog života ispunili prekrasnim uspomnama i učinili nezaboravnim.*

*Naposljetku, najveće hvala mojoj uistinu brojnoj obitelji koja je bila moj najveći oslonac, a posebno mami, tati i sestri Ana Mariji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija i klasifikacija šećerne bolesti

Šećerna bolest (lat. diabetes mellitus, u daljnjem tekstu DM) definira se kao skupina poremećaja metabolizma koju karakterizira hiperglikemija do koje dolazi zbog smanjenog lučenje inzulina, rezistencije perifernih tkiva na inzulin ili oboje. Kronična hiperglikemija povezana je s dugoročnim oštećenjima, disfunkcijom i zatajivanjem organa, osobito oka, bubrega, živaca, krvnih žila i srca (1).

Klasifikacija dijabetesa obuhvaća različite entitete svrstane u 4 osnovne skupine, a to su:

- *DM tipa 1* koji je uzrokovan autoimunom destrukcijom  $\beta$ -stanica gušterače i uglavnom dovodi do potpunog manjka inzulina
- *DM tipa 2* koji najčešće nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije perifernih tkiva koja izaziva neadekvatni odgovor  $\beta$ -stanica gušterače i dovodi do stanja koje nazivamo relativni manjak inzulina
- *gestacijski dijabetes* je poremećaj tolerancije glukoze koji se dijagnosticira u drugom ili trećem trimestru trudnoće zbog povećane rezistencije perifernih tkiva na inzulin te ga neki autori smatraju podtipom dijabetesa tipa 2
- *ostali tipovi dijabetesa* su monogeniski dijabetes, neonatalni dijabetes, dijabetes zrele dobi kod mladih, dijabetes uzrokovan bolestima koje pogađaju egzokrinu funkciju pankreasa (kronični pankreatitis, cistična fibroza) i lijekovima izazvan dijabetes (npr. glukokortikoidima) (2).

Dva su najčešća tipa šećerne bolesti - DM tipa 2 koji obuhvaća većinu pacijenata s dijabetesom, to jest 90-95% i DM tipa 1 koji obuhvaća 5-10% pacijenata s dijabetesom. Tip 1 najčešće se javlja u dječjoj i adolescentnoj dobi, ali može se javiti u bilo kojem životnom razdoblju. Tip 2 najčešće se javlja iza 45 godine života i incidencija i prevalencija mu rastu s dobi, međutim s porastom prevalencije pretilosti u dječjoj dobi uočen je i porast incidencije i prevalencije šećerne bolesti tipa 2 u dječjoj dobi (2).

## 1.2. Epidemiologija

Dijabetes je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema i globalna epidemija suvremenog društva uzrokovana promjenama načina života koji uključuju smanjenje tjelesne aktivnosti, konzumaciju visokokalorične hrane i porast učestalosti debljine. Osim promjene stila života, kao čimbenike koji pridonose porastu prevalencije šećerne bolesti, IDF (engl.

International Diabetes Federation) navodi ranije otkrivanje i bolje liječenje koje dovodi do produljenja životnog vijeka osoba sa šećernom bolesti. Trenutno nešto manje od pola milijarde ljudi širom svijeta ima šećernu bolest, a predviđa se da će se taj broj do 2030. godine povećati za 25%, a do 2045. godine za 50%. Na svjetskoj razini troškovi za liječenje dijabetesa za 2017. godinu procjenjuju se na 727 milijardi američkih dolara. (3,4).

Prevalencija je veća u urbanim (10.8%), nego u ruralnim (7.2%) sredinama te u sredinama s većim prihodima (10.4%), nego u onim s manjim (4.0%). Prevalencija među ženama iznosi 9%, a među muškarcima 9.6%. Najveću dobno standardiziranu prevalenciju imaju Maršalovi Otoci, Kiribati i Sudan. Budući da dijabetes tipa 2 obuhvaća 90% pacijenata sa dijabetesom, a on je češći u starijoj dobi, prevalencija dijabetesa povećava se u starijim dobnim skupinama (4).

U Europi od šećerne bolesti boluje 59 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina, a troškovi liječenja i skrbi za šećernu bolest iznose 161 milijardu američkih dolara godišnje. Ipak, 465.900 osoba godišnje umre od njezinih posljedica (5).

U Republici Hrvatskoj, prema podacima CroDiab registra u 2019. godini, ukupno je registrirano 315 298 osoba s dijagnozom šećerne bolesti prema MKB-10 (E10-E14), a novoregistriranih je bilo 96 349. Prevalencija za Republiku Hrvatsku iznosi 8.56%, međutim prisutne su razlike među pojedinim županijama. Vukovarsko-srijemska bilježi najveću, a Zadarska najmanju prevalenciju (3, 5).

Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu bolesti tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500.000. Šećerna bolest je 4. vodeći uzrok smrtnosti s udjelom od 5.4% u 2018. godini (5).

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

Razumijevanje patofiziologije šećerne bolesti daleko je nadišlo početnu misao o dijabetesu kao izoliranoj bolesti gušterače koja rezultira deficijencijom lučenja inzulina. Otkrivajući različite utjecaje bolesti na organizam i mehanizme njihova djelovanja, postalo je jasno da se radi o multisistemskom poremećaju metabolizama (6). DMT2 i inzulinska rezistencija često su udruženi s pretilošću, hipertenzijom i dislipidemijom, tj. povećanim koncentracijama LDL (engl. low density lipoprotein) i smanjenim koncentracijama HDL (engl. high density lipoprotein). Ovi se poremećaji skupno nazivaju metaboličkim sindromom (7).



DMT2, ranije nazivan dijabetes neovisan o inzulinu, čest je poremećaj metabolizma karakterizan hiperglikemijom, koja nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije ili djelomičnog, a u kasnijim fazama bolesti, i potpunog manjka inzulina (1).

Inzulin je anabolički peptidni hormon koji u zdravih pojedinaca stimulira transport glukoze u stanice, skladištenje glukoze u obliku glikogena i lipogenezu, a suprimira glukoneogenezu, lučenje glukagona i lipolizu (8). Inzulin se oslobađa bifazično. Prva faza je kratkotrajna i javlja se zbog naglog skoka koncentracije glukoze u krvi, uglavnog izazvanog obrokom bogatim ugljikohidratima. Druga faza je dugotrajna i ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma te je odgovorna za održavanje koncentracije glukoze u krvi u preprandijalnom stanju (9).

DeFronzo je 2009. predstavio patofiziološki model šećerne bolesti koji je nazvao zlokobni oktet, a koji kaže da u nastajanju inzulinske rezistencije i kasnijeg relativnog ili apsolutnog manjka inzulina, sudjeluju različiti mehanizmi djelujući na osam patofizioloških razina. To su jetra,  $\alpha$  stanice gušterače,  $\beta$  stanice gušterače, mišići, gastrointestinalni trakt, bubrezi, stanice masnog tkiva i središnji živčani sustav (10). U zdrave osobe inzulin svoje učinke ostvaruje vezivanjem na inzulinske receptore, poglavito u jetri gdje inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu te u perifernim tkivima gdje potiče unos glukoze u stanice, osobito u stanice masnog tkiva i skeletnog mišića koji koristi 80% cirkulirajuće glukoze (9). Međutim, u ljudi s inzulinskom rezistencijom ovi učinci inzulina na tkiva su smanjeni, pa gušterača postupno proizvodi sve više inzulina kako bi to kompenzirala. S vremenom se ovaj kompenzatorni mehanizam iscrpi i dovede do veće ili manje disfunkcije  $\beta$  stanica (11, 12). Uz rezistenciju perifernih tkiva na inzulin i disfunkciju  $\beta$  stanica, u patogenezi šećerne bolesti tipa 2, važnu ulogu imaju inkretinska disfunkcija i neodgovarajuća supresija lučenja glukagona. Inkretini se izlučuju u prisutnosti hrane u probavnom sustavu i uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Osim toga, smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca. Inaktivira ih enzim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4) (13). Još jedan mehanizam koji pridonosi povećanoj koncentraciji glukoze u plazmi je povećan bubrežni prag za glukozu u proksimalnim bubrežnim tubulima u osoba s DM tipa 2. U njih je primjećena povećana ekspresija SGLT2 (engl. Sodium-GLucose co-Transporter type 2) kotransportera za glukozu i natrij što rezultira njihovom povećanom reapsorpcijom (14). DeFronzov model usavršava se i nadopunjuje i dalje, poglavito istraživanjima imunološkog sustava i njegovog učinka na funkciju i smrt beta stanica gušterače. Mehanizam smrti beta stanica gušterače razlikuje se ovisno o tipu dijabetesa. Tako je u DM tipa 1 uništavanje stanica

posredovano autoreaktivnim limocitima T i autoantitijelima, a u DM tipa 2 stanična je smrt beta stanica gušterače posredovana oksidacijskim stresom, glukotoksičnošću i lipotoksičnošću (10).

Točan molekularni mehanizam nastanka inzulinske rezistencije nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da upala ima značajnu ulogu. U stanju inzulinske rezistencije primijećen je smanjen broj inzulinskih receptora na membranama stanica zbog njihove internalizacije. Međutim, vjerojatnije je da je to sekundarni, a ne primarno nastali defekt. Smatra se da dominantnu ulogu u ovom stanju imaju postreceptorske alteracije u inzulinskom receptorskom supstratu IRS-1 koji regulira fosforilaciju i defosforilaciju. Preciznije, da se radi o poremećenoj ravnoteži između IRS-1, tirozinske i serinske fosforilacije. Smanjena tirozinska fosforilacija dovodi do smanjene translokacije GLUT4 tranportera na membranu stanice što onemogućava utok glukoze. Povećana aktivnost serinske fosforilacije aktivira mitogene proteine koji ne sudjeluju u metaboličkom signalnom inzulinskom putu, već aktiviraju proupalne putove i rezultiraju intramitohondrijskim stresom i još više produbljuju inzulinsku rezistenciju (8). Aktivacijom nekoliko mehanizama i signalnih putova koji uključuju različite citokine, kaspaze i druge intracelularne medijatore, visoke razine glukoze dovode do oksidacijskog stresa i štetno djeluju na funkciju  $\beta$ -stanica i njihovo preživljavanje, a time dovode i do pogoršanja bolesti tijekom vremena (10)

#### **1.4. Klinička slika**

Najčešći simptomi DM su polidipsija, poliurija, polifagija, umor, sporo cijeljenje rana, zamagljen vid i učestale infekcije. Ti su simptomi posljedica hiperglikemije. Poliurija i polidipsija uzrokovane su osmotskom diurezom zbog glikozurije, a vode u ortostatsku hipotenziju i dehidraciju. Teška dehidracija uzrokuje slabost, malaksalost i promjene mentalnog statusa. Simptomi se javljaju i povlače sukladno kolebanjima glikemije. Polifagija zna pratiti hiperglikemiju, ali bolesnicima u pravilu nije vodeći problem. Hiperglikemija može uzrokovati i gubitak tjelesne težine, mučninu i povraćanje, zamućen vid te sklonost bakterijskim ili gljivičnim infekcijama (15).

DM tipa 1 uglavnom se javlja u djetinstvu ili u adolescenciji, ali može se javiti i u odraslih. Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti tipično dolaze u simptomatskoj hiperglikemiji, ponekad i u dijabetičnoj ketoacidozi. Nakon akutnog nastupa bolesti neki bolesnici znaju imati duža, ali prolazna, razdoblja skoro uredne glikemije (faza “medenog mjeseca”) zbog

djelomičnog oporavka lučenja inzulina. Latentni autoimuni dijabetes (LADA – engl. Latent Autoimmune Diabetes in Adults) je poseban entitet šećerne bolesti posredovane autoimunim procesem koji se češće javlja u odrasloj dobi, a karakteriziran je sporijim nastupom od klasičnog tipa 1 (15).

DM tipa 2 uglavnom se dijagnosticira u odraslih, međutim postaje sve češći i u djece otkako je dječja pretilost dosegla epidemijske razmjere. Osobe sa šećernom bolešću tipa 2 znaju se javiti zbog simptomatske hiperglikemije, ali su češće asimptomatske i njihovo se stanje često otkriva usput, pri rutinskom pregledu ili pri pojavi neke druge bolesti. U nekih su dijabetičara početni simptomi odraz komplikacija, što ukazuje na duže trajanje bolesti, a neki rano razvijaju ozbiljne komplikacije kao što je hiperosmolarna koma, posebno u razdoblju stresa ili druge bolesti, kad je metabolizam glukoze dodatno poremećen, odnosno nakon primjene nekih lijekova kao što su kortikosteroidi (15, 16).

## **1.5. Dijagnoza**

Dijabetes se može dijagnosticirati na temelju razine glukoze u krvi, bilo glukoze natašte, bilo oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT), slučajno izmjerene glukoze u krvi i HbA1c kriterija. Kad se mjeri glukozu natašte, pacijent ne smije prethodno najmanje osam sati konzumirati hranu. Vrijednost glukoze u krvi natašte iznad 7 mmol/ L klasificira se kao dijabetes. Ukoliko se mjeri glukozu u krvi neovisno o unosu hrane (uzorak uzet bilo kad) vrijednost iznad 11,1 mmol/L dijagnostička je za dijabetes. Test oralne tolerancije glukoze provodi se na način da pacijent natašte konzumira 75 mg glukoze razrijeđene u vodi i da mu se nakon 2 sata izmjeri glukoza u krvi (postoje i varijante testa s više točaka mjerenja). Vrijednost glukoze veća od 11,1 mmol/L smatra se dijabetesom. Vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) iznad 6,5% također je kriterij za dijagnozu dijabetesa. Svaki od ova tri testa ima svoje prednosti i ograničenja. Podudaranje između njih nije savršeno. Uočeno je da test tolerancije glukoze otkriva najveći broj predijabetesa i dijabetesa, međutim on je za izvođenje najsloženiji, najdulji i najskuplji te se stoga najmanje i primjenjuje u kliničkoj praksi. Koncentracija HbA1c može varirati ovisno o broju, morfologiji i funkcionalnosti eritrocita, stoga bi u pacijenta koji imaju hemoglobinopatije, nedavno su imali veliki gubitak krvi ili primili transfuziju, na terapiji su eritropoetinom, trudnica, pacijenata na hemodijalizi, bolesnika s HIV-om trebali izbjegavati ovaj test za postavljanje dijagnoze. HbA1c test u svrhu postavljanja dijagnoze šećerne bolesti

trebali bi provoditi samo akreditirani laboratoriji (17). Prema nekim istraživanjima podudaranje između OGTT-a i HbA1c je tek 60%, a HbA1c otkriva više dijabetesa u pretilih (18).

Predijabetes je termin kojim definiramo razinu glukoze u krvi koja nije toliko visoka da bi je okarakterizirali kao dijabetes, ali je iznad granica normale. Za mjerenje glukoze natašte ta vrijednost je od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L. U oralnom testu tolerancije to je vrijednost glukoze, 2 sata nakon unosa, od 7,8 mmol/L do 11 mmol/L, a za HbA1c od 5,7 % do 6,4%. Probir na dijabetes u asimptomatskih osoba trebalo bi razmotriti kod osoba sa ITM (indeks tjelesne mase) većim od 25 kg/m<sup>2</sup>, osoba starijih od 45 godina, osoba s obiteljskom anamnezom dijabetesa u prvom koljenu, hipertenzijom, osoba s HDL <0,90 mmol/L i trigliceridima > 2,82 mmol/L, kao i u žena s policističnim jajnicima. Ukoliko je test osobe starije od 45 godina uredan, trebalo bi ga ponoviti za najviše 3 godine (8). Kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetesa i predijabetesa prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Kriteriji za postavljanje dijagnoze DM-a prilikom mjerenja glukoze iz krvi. Prilagođeno prema ADA-i (2).

	Predijabetes	Dijabetes
HbA1c (%)	5,7 – 6,4	> 6,5
GUK natašte (mmol/l)	5,7 – 6,9	> 7,0 GUK (mmol/l)
GUK (mmol/l)	-	> 11,1*
GUK/OGTT (mmol/l)	7,8 – 11,0	> 11,1

\*samo ukoliko postoje klasični simptomi hiperglikemije

Kratice: GUK – vrijednosti glukoze u krvi; GUK/OGTT – vrijednosti glukoze u krvi nakon oralnog testa opterećenja sa 75 g glukoze; HbA1c – glikirani hemoglobin

Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) ima drugačije dijagnostičke vrijednosti od ostalih tipova šećerne bolesti. To su IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) vrijednosti donesene na temelju studija koje su proučavale razinu glukoze u krvi trudnica i njezine ishode na novorođenčad. Svakoj trudnici bi se između 24. i

28. tjedna trudnoće trebao učiniti OGTT test, a vrijednosti glukoze iznad 8,5 mmol/L nakon 2h i vrijednost glukoze u krvi natašte iznad 5,1 mmol/L smatraju se dijagnostičkima za GDM. Žene kojima je dijagnosticiran gestacijski dijabetes trebalo bi testirati najmanje svake 3 godine (17, 19).

## 1.6. Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti dijele se na akutne i kronične.

U akutne komplikacije spadaju hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje i laktična acidoza. Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija dijabetesa i uglavnom nastaje kao posljedica liječenja, odnosno prevelike primijenjene doze lijeka u odnosu na glikemiju (20). Ostale akutne komplikacije nastaju zbog relativnog ili apsolutnog manjka inzulina. Nastaju ukoliko se pacijent liječi neadekvatnim antidijabeticima, preniskim dozama antidijabetika ili opće ne uzima terapiju. Najčešće nastaju kad postoji potreba za povećanom dozom inzulina ili drugih antidijabetika uslijed stresnih stanja koja u krvi povećavaju koncentracije hormona koji su antagonisti inzulinu. Takva stanja su primjerice infekcije, sepsa, kirurške operacije, različite akutne (infarkt miokarda, moždani udar) i egzacerbacije kroničnih bolesti (21).

Kronične komplikacije dijele se na mikroangiopatske i makroangiopatske. Komplikacije su vrlo česte i gotovo polovica oboljelih od šećerne bolesti razviju neku mikroangiopatiju, a 27% makroangiopatiju (22).

Mikroangiopatske komplikacije su promjene na malim krvnim žilama glomerula, mrežnice i živaca (ali i drugdje) koje uzrokuju nastanak dijabetičke nefropatije, retinopatije i neuropatije. Patologija malih krvnih žila bitno otežava zarastanje kože, tako da i od sitnih ozljeda mogu nastati duboki ulkusi skloni infekciji (23). Dijabetičari su i inače skloniji nastanku različitih infekcija zbog disfunkcije imunokompetentnih stanica.

Makroangiopatske komplikacije su promjene na velikim krvnim žilama koje, među ostalim uzrocima, nastaju djelovanjem hiperinzulinemije, hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemije što za posljedicu ima nastanak aterosklerotske vaskularne bolesti. Ona je u osoba sa šećernom bolešću tipa 2, dva puta češća i javlja se prosječno 14 godina ranije nego u zdravih osoba (24, 25, 26). Poznato je da je aterosklerotska bolest i vodeći uzrok smrti u bolesnika sa

dijabetesom tipa 2 (27). Ovaj povećani rizik za oboljevanje i mortalitet osobito je izražen u predmenopausalnih žena (28).

Dijabetičko stopalo primjer je dijabetičke komplikacije multifaktorijalne prirode. Glavni čimbenik rizika za nastanak ulceracije stopala je dijabetička periferna neuropatija. Ona dovodi do gubitka osjeta, a posljedica toga su kontinuirane mikrotraume kojih bolesnik nije svjestan. Zato je osnova prevencije nastanka ulkusa samopregled stopala. Liječenje, osim regulacije glikemije, uključuje revaskularizaciju, debridman rane, liječenje infekcija i rasterećenja ulkusne površine, ali usprkos tome, često završi amputacijom (29).

## **1.7. Liječenje šećerne bolesti tipa 2**

Glavni cilj liječenja šećerne bolesti tipa 2 jest uspješna regulacija glikemije kako bi pacijenti imali bolju kvalitetu života i odgodili ili izbjegli nastanak kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Ciljne vrijednosti HbA1c kojima treba težiti su, za većinu bolesnika, ispod 7%. Ovu vrijednost treba relativizirati u starijih osoba s dugotrajnom bolešću i osoba sklonih hipoglikemijama i velikim kolebanjima vrijednosti glukoze u krvi, tada se tolerira vrijednost HbA1c i do 7,5% ili čak do 8% jer takvim osobama intenzivirana terapija koja rezultira učestalim hipoglikemijama može predstavljati veći rizik od umjerene hiperglikemije. U mlađih bolesnika, osobito onih koji dobro podnose terapiju i nemaju učestale hipoglikemije, opravdano je težiti i strožoj kontroli glikemije koja obuhvaća raspon HbA1c od 6% do 6,5%, ili čak niži (30, 31, 32). Održavanjem glikemije unutar ovih zadanih vrijednosti značajno se smanjuje rizik nastanka akutnih i kroničnih komplikacija šećerne bolesti (32, 33).

Pristup liječenju šećerne bolesti treba biti sveobuhvatan i individualiziran. Za svakog pacijenta treba odabrati ciljne vrijednosti glikemije i razmotriti sve terapijske mogućnosti sukladno njegovoj dobi, očekivanom trajanju života, suradljivosti, komorbiditetima, postojanju vaskularnih i ostalih komplikacija, psihičkom i socijalnom stanju. Budući da je dijabetes tipa 2 kronična bolest u kojoj je glavni cilj spriječiti komplikacije, iznimno je bitno educirati pacijente o prirodi njihove bolesti kako bi bili suradljiviji i motiviraniji za redovito uzimanje propisane terapije (33, 34).

Osnovni principi liječenja dijabetesa su pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba i terapijska edukacija. Preuhranjenost i pretilost često su udruženi s dijabetesom tipa 2 pa posebna pozornost u liječenju treba biti usmjerena na pravilnu prehranu i kontrolu tjelesne mase

(30). Dokazano je da pravilna prehrana i promjene životnog stila mogu znatno pridonijeti regulaciji glikemije i smanjiti glikirani hemoglobin za 1-2% (35, 36). Prehrana namirnicama niskog glikemijskog indeksa preporučena je za bolesnike sa šećernom bolešću jer pridonosi smanjenju glukoze u krvi i HbA1c. Brojna istraživanja također ističu važnost tjelovježbe u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Redovita tjelovježba osigurava višestruke koristi kao što su sprječavanje kardiovaskularnih komplikacija, povećanje kardiorespiracijske sposobnosti, povećanje snage, smanjenje inzulinske rezistencije, poboljšanje glikemijske kontrole, unaprjeđenje lipidnoga profila, održavanje tjelesne mase i smanjenje mortaliteta (37, 38). Liječenje se započinje ovim mjerama, a kada to nije dovoljno uključuje se i farmakološku terapiju (30).

### **1.7.1. Farmakološko liječenje**

Lijekovi za šećernu bolest tipa 2 dijele se na beta-citotropne, nebeta-citotropne i inzulinske pripravke. (30)

#### **1.7.1.1. Liječenje beta-citotropnim i nebeta-citotropnim antidijabeticima**

Beta-citotropni lijekovi su lijekovi koji stimuliraju beta stanice gušterače na proizvodnju inzulina. Neki od njih, kao što su derivati sulfonilureje i glinidi, stimuliraju gušteraču neovisno u razini glukoze u krvi, dok noviji lijekovi poput DDP-4 inhibitora i GLP 1 receptor agonista svoj učinak postižu samo ako u krvi postoji povećana koncentracija glukoze pa zato vrlo rijetko dovode do hipoglikemija za razliku od prvih. Nebeta-citotropni lijekovi su bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori alfa-glukozidaze i SGLT2 inhibitori, oni svoje euglikemijske učinke postižu drugim mehanizmima (30).

*Derivati sulfonilureje* imaju snažan hipoglikemijski učinak, međutim zbog učestalih hipoglikemija, dobitka na težini i lošijeg kardioprotektivnog profila od ostalih antidijabetika, sve rjeđe se propisuju kao monoterapija, a češće kao dodatak nekom drugom antidijabetiku ukoliko taj ne može ostvariti ciljne vrijednosti glikemije. Glinidi imaju sličan mehanizam

djelovanja kao i derivati sulfonilureje, ali djeluju kraće pa se upotrebljavaju samo za liječenje postprandijalne hiperglikemije (39).

*DPP-4 inhibitori* skupina su oralnih antidijabetika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Podizanjem koncentracije inkretina u plazmi, ovi lijekovi snižavaju koncentraciju glukagona u krvi i potiču otpuštanje inzulina (39).

*GLP-1 (engl. glucagon like peptide) receptor agonisti* su sintetski inkretinski analozi, oni inhibiraju lučenje glukagona i usporavaju pražnjenje želuca, a u studijama su pokazali kardioprotektivan učinak (LEADER (liraglutid), SUSTAIN 6 (semaglutid)). U REWIND studiji utvrđeno je da i pacijenti koji nemaju dokazanu KVB, ali imaju povećani rizik, također imaju koristi od terapije delaglutidom (GLP-1), tj. smanjen im je rizik od većeg neželjenog kardiovaskularnog ishoda (moždani udar, infarkt miokarda, smrt od kardiovaskularne bolesti) (40, 41, 42).

*Metformin* je peroralni antidijabetik koji spada u skupinu *bigvanida*. Koristi se kao prva linija farmakološkog liječenja za šećernu bolest tipa 2, ukoliko nije kontraindiciran. Metformin ima snažan antihiperglikemijski učinak, a njegov terapijski učinak linearno ovisi o dozi. U prvom redu on inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri, potiče lučenje GLP-1 te smanjuje inzulinsku rezistenciju u perifernim tkivima, osobito mišićima (43). Primjenom metformina najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak teka, mučninu, napuhnutost, proljev, metalni okus u ustima. U većine oboljelih one su prolazne i samo u oko 5% slučajeva zahtijevaju prekid terapije. Metformin rijetko izaziva hipoglikemiju i laktacidozu koja je ujedno i najozbiljnija nuspojava uzrokovana njegovim korištenjem (44, 45). Kontraindiciran je u bubrežnom zatajenju (klirens keatinina manji od 60 ml/min, a u reduciranoj dozi do 30 ml/min), u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka, jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu, teškoj infekciji i šoku (46). Ukoliko se s metforminom ne postižu ciljane vrijednosti glikemije, opravdano je uz njega dodati još neki antidijabetik (40).

*Tiazolidindioni* (PPR-y agonisti) smanjuju perifernu inzulinsku rezistenciju i do hipoglikemije dovode samo u kombinaciji s drugim antidijabeticima. Najznačajnija nuspojava im je retencija tekućine i zato su kontraindicirani u srčanom (NYHA III i IV) i bubrežnom zatajenju (39).

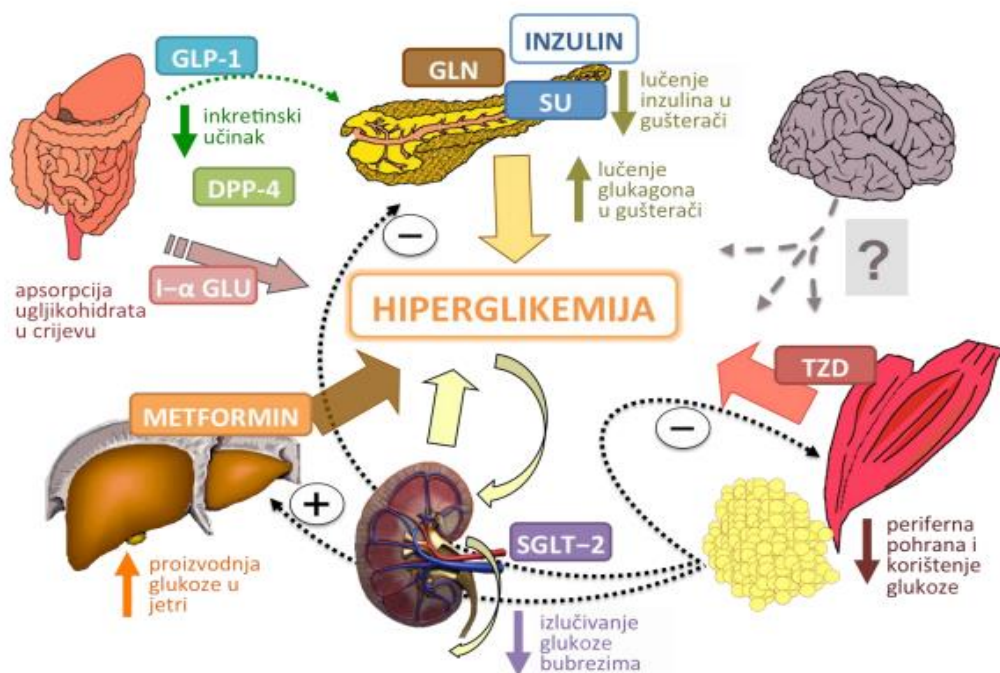
*Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze* inhibiraju enzime  $\alpha$ -amilazu i  $\alpha$ -glukozidazu koji razgrađuju oligosaharide i disaharide te na taj način usporavaju probavu i apsorpciju glukoze u tankom



crijevu. Tim mehanizmom inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza smanjuju postprandijalni porast glukoze u krvi. Glavne nuspojave ovih lijekova su nadimanje, proljev i abdominalna bol (30).

*SGLT2 inhibitori* djeluju u proksimalnom tubulu nefrona i sprječavaju reapsorpciju 90% glukoze i tako smanjuju glukozu u krvi, potiču diurezu i natriurezu, smanjuju sistolički krvni tlak, smanjuju albuminuriju i smanjuju tjelesnu masu (47). U novim studijama (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS/CANVAS-R i DECLARE TIMI-58) utvrđeno je da su SGLT2 inhibitori (*empagliflozin*, *canvagliflozin*, *dapagliflozin*) najkorisniji za ljude sa zatajivanjem srca i sa smanjenom ekcijskom frakcijom i bubrežnim zatajenjem te da znatno usporavaju progresiju ovih bolesti, međutim utvrđen je i povećan rizik od amputacije pri korištenju canvagliflozina u usporedbi s placeboom (48, 49, 50).

*Metformin* je lijek izbora za prvu liniju terapije, a svi ostali prethodno navedeni lijekovi mogu se koristiti kao druga linija terapije. Međutim prema preporukama ADA (American Diabetes Association) iz 2018. godine, a koje su revidirane 2019. godine, bolje je koristiti novije lijekove poput SGLT2 inhibitora i GLP-1 receptor agonista. Prema brojnim istraživanjima, od tih lijekova osobito bi korist mogli bi imati pacijenti s kardiovaskularnim bolestima i kroničnom bubrežnom bolesti, kojima bi ove lijekove trebalo uključiti neovisno o vrijednostima HbA1c. Potrebna su dodatna istraživanja i usporedbe novih sa starim lijekovima kako bi dobili ujednačene smjernice za drugu liniju terapije (51). Navedeni antidijabetici i mehanizam njihova djelovanja shematski su prikazani na Slici 1.



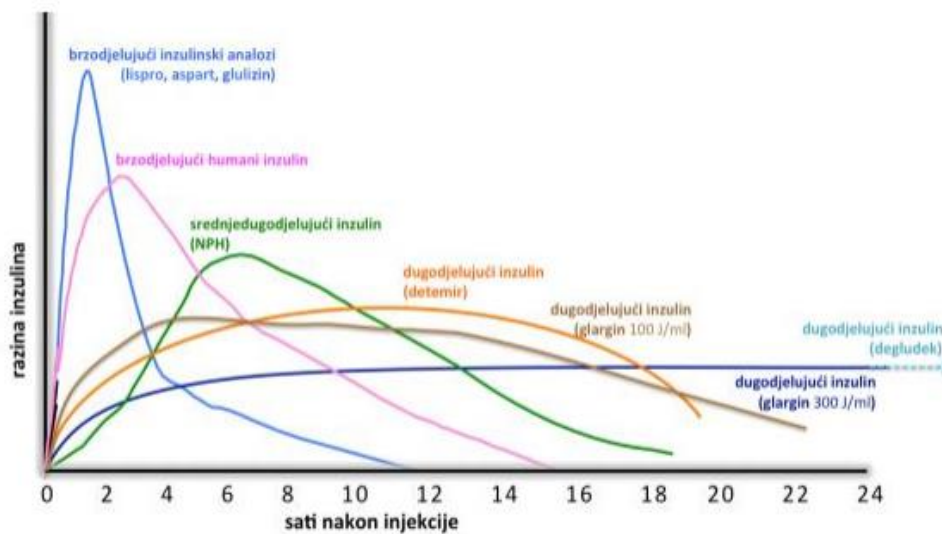
**Slika 1.** Shematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova Preuzeto iz: Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječnički Vjesnik. 2016;138:1-21 (30).

### 1.7.1.2. Liječenje inzulinskim pripravcima

Inzulin je nezamjenjiv lijek u liječenju šećerne bolesti, osobito za liječenje šećerne bolesti tipa 1 (52). Šećerna bolest tipa 2 uglavnom započne inzulinskom rezistencijom koja postupno dovodi do iscrpljenja gušterače i djelomičnog ili potpunog manjka inzulina. Stoga pacijenti sa DM tipa 2 svoje liječenje uglavnom započnu peroralnim antidijabeticima, a dio njih nakon određenog vremena započne primati i inzulin (39). Postoje animalni i humani inzulini. Animalni se dobijaju visokostupanjskim pročišćavanjem goveđih ili svinjskih gušterača, ali se upotrebljavaju samo još ponegdje u svijetu. Humani se dobivaju rekombinantnom tehnologijom i danas se smatraju standardom u liječenju. Inzulinski analozi predstavljaju molekule humanog inzulina izmijenjene dodavanjem, supstituiranjem ili izbacivanjem pojedinih aminokiselina iz

polipeptidnog inzulinskog lanca kako bi im se poboljšala farmakokinetička i farmakodinačka svojstva (53).

Inzuline možemo klasificirati na nekoliko načina, a klinički najznačajnija podjela je ona po brzini razvoja učinka i trajanju djelovanja učinka. Postoje kratkodjelujući (bolusni, prandijalni), intermedijarni i inzulini produljenog djelovanja. Uz te inzuline, na tržištu postoje još i predmiješani ili bifazični inzulini, a to su fiksne kombinacije dvaju inzulina različitog trajanja kako bi se pojednostavnio režim doziranja (52). Karakterističan profil aktivnosti pojedinih inzulina prikazan je na Slici 2.



**Slika 2.** Karakterističan profil aktivnosti pojedinih inzulina Preuzeto iz: Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječnički Vjesnik. 2016;138:1-21 (30).

Najčešća nuspojava liječenja inzulinom jest hipoglikemija. Hipoglikemije su ujedno i glavni ograničavajući čimbenik za uspješnu regulaciju glikemije. Pojavljuju se kod oko 30% pacijenata liječenih inzulinom. Uglavnom nastaju kao rezultat prevelike primijenjene doze inzulina u odnosu na unos hrane ili tjelovježbu (54). U nekih bolesnika se zna javiti i hipokalijemija koja može rezultirati aritmijama (55, 56). Još jedna od učestalih pojava kod primjene inzulina jest dobivanje na težini. U prosjeku, pacijent nakon što započne terapiju inzulinom dobije 4 kg (57). Od ostalih nuspojava terapije inzulinom treba još navesti: nuspojave vezane uz mjesto primjene (lipodistrofiju, infekciju, apsces), bilateralni edem nogu, zamagljen vid, alergijske reakcije i umor (58, 59). Danas su inzulini dizajnirani tako da se promišljenom

primjenom inzulina različitog trajanja može dobro imitirati fiziološko lučenje inzulina i regulirati glikemija. Ipak, kod primjene inzulinske terapije treba težiti individualiziranom pristupu svakom pacijentu, odnosno prilagoditi dozu i vrstu inzulina sukladno pacijentovim potrebama i njegovom životnom stilu (30).

*Regularni inzulin* (ili zbog fizikalnih svojstava - kristalni inzulin) je inzulin kratkog djelovanja, a slijedom svojih aminokiselina istovjetan je humanom inzulinu, jedini je inzulin pogodan za intravensku uporabu. Koristi se u liječenju ketoacidoze, kod akutne infekcije, pri operacijama, ali i u trajnom liječenju manjeg broja bolesnika (30).

*Brzo djelujući inzulinski analozi* (bolusni, prandijalni) su aspart, lispro i glulizin. Svi su dizajnirani tako da su im zamijenjene neke od aminokiselina u polipeptidnom lancu kako bi bili manje agregabilni i zbog toga nakon supkutane injekcije što brže, kao monomeri, ušli u krvotok (60). To su inzulini koji svoj učinak počinju ostvarivati brzo nakon primjene, ovisno o formulaciji, za 10 do 20 minuta. U terapiji se najčešće koriste uz bazalne inzuline i primjenjuju neposredno prije obroka s ciljem smanjenja naglih porasta glikemije iza jela, pa se još nazivaju i prandijalnim. Maksimalnu koncentraciju u krvi dosežu od 30 minuta do 1.5 sata, također ovisno o kojem se brzom inzulinu radi. Trajanje djelovanja im je kratko i traje od 2 do 6 sati (61, 62, 63, 64).

NPH (Neutral Protamin Hagedorn) i njemu slični inzulini prvi su inzulini dizajnirani za usporeno otpuštanje. Nazivaju se srednjedugodjelujućim pripravcima. U upotrebi su i danas, međutim inferiorniji su novijim bazalnim inzulinima. Pokazuju veće inter-individualne i intra-individualne razlike u biodostupnosti i dnevnim kolebanjima glukoze u krvi. Imaju trajanje djelovanja 12-18 h što najčešće zahtjeva primjenu dva puta dnevno, a kod nekih osoba i više puta. Imaju veći rizik za razvoj hipoglikemije, osobito noćne u usporedbi s dugodjelujućim inzulinskim analogima (65, 66).

Inzulini s bifazičnim djelovanjem su pripravci nekog od brzodjelujućih inzulina (aspart, lispro, glulizin) i njihovih oblika kristaliziranih s protaminom (slično NPH) kako bi imali djelovanje srednjedugodjelujućeg inzulina. Ranije je mjesto brzodjelujućih analoga u ovakvim kombinacijama zauzimaao regularni inzulin. Na tržištu bifazičnih inzulina još postoji i kombinacija inzulina aspart s degludecom. Ovisno o proizvođaču dolaze u različitim omjerima kristalizirane i nekrystalizirane komponente. Uzimaju se malo prije ili neposredno uz obrok, kako brza komponenta ne bi izazvala hipoglikemiju. Budući da pokrivaju i bazalne i prandijalne potrebe mogu se primjenjivati u pacijenata koji ne mogu provoditi terapiju bazalnim inzulinom

uz kratkodjelujuće inzuline prije obroka (bazal-bolus opcija). U odnosu na novije inzulinske opcije češće uzrokuju hipoglikemije i pacijenti imaju veći dobitak na težini (30, 61).

Inzulinski analozi s produljenim djelovanjem (glargin U100, detemir, glargin U300, degludec) pokazali su poboljšana farmakodinamička i farmakokinetička svojstva u odnosu na NPH inzuline. Zbog tih svojstava, ti inzulini puno bolje imitiraju fiziološko bazalno lučenje inzulina. Oni imaju produljeno djelovanje, manje vršne koncentracije u krvi i dovode do manje varijabilnosti glukoze u krvi. Manje su skloni i izazivanju hipoglikemije i pojednostavljaju režim doziranja. Injiciraju se uglavnom jednom dnevno. Iako svi navedeni inzulini dosta uspješno oponašaju fiziološko lučenje inzulina, noviji profili i formulacije bazalnih inzulina druge generacije s dodatno poboljšanim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima, kao što su glargin U-300 i degludec pokazali su se superiornijima. (67).

#### **1.7.1.2.1. Inzulin glargin U-100 i glargin U-300**

Ova dva inzulina od ljudskog se razlikuju u dvije dodane aminokiseline (arginina na mjestima B21 i B22) i jednoj supstituiranoj (aspartat umjesto glicina na mjestu A21). Ove izmjene aminokiselina mijenjaju izoelektričnu točku inzulina i čine ga manje liposolubilnim pri fiziološkom pH. Nakon supkutane injekcije, inzulin tvori mikroprecipitate iz kojih se postupno otpušta. Primjenjuju se najčešće jednom dnevno inzulinskom olovkom. Formulacija glargina U-300 je takva da isti broj jedinica glargina U-300 stane u 3 puta manji volumen nego inzulina U-100. Takva formulacija, uz ponešto izmijenjen vehikulum, rezultira još sporijim otpuštanjem inzulina i njegovim produljenim djelovanjem (68, 69, 70). Vrijeme poluživota glargina U-300 je 18-19 h, a snižava glukozu u krvi dulje od 24 h, po nekim istraživanjima čak do 36 h (71, 72). Primjena glargina U-300 u odnosu na glargin U-100 dovodi do manjeg broja hipoglikemija, osobito noćnih, manje vršne koncentracije inzulina u krvi, duljeg djelovanja te manjeg kolebanja glukoze u krvi (73, 74). Ove prednosti osobito su zapažene u starijoj populaciji u kojoj je još primijećen i manji dobitak na težini (75, 76). Dugoročna sigurnost upotrebe glargina U-300 nije još ispitana, međutim pretpostavlja se da je jednaka onoj glargina U-100, budući da imaju jednaku aktivnu supstancu. ORIGIN studija ispitala je dugoročne učinke glargina U-100 i utvrđeno je da njegova uporaba nije povezana s lošijim kardiovaskularnim ishodima. U toj studiji je također pokazano da nema korelacije između uporabe glargina U-100 i veće pojavnosti karcinoma u odnosu na druge bazalne inzuline što je nekim ranijim studijama bilo sugerirano (77, 78).

### 1.7.1.2.2. Inzulin degludec

Inzulin degludec u svom lancu ima deleciju na mjestu B30 (treonin) i umjesto njega se na mjesto B29 (lizin) dodaje heksadekadska masna kiselina. Ta promjena rezultira drugačijim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima. Nakon subkutane injekcije tvori multiheksamere koji čine depo iz kojeg kontinuirano, polagano inzulin difundira u krv. Vrijeme poluživota mu je duže od 25 h (79). Inzulin degludec dostupan je u dvije formulacije U-100 i U-200, koje su se pokazale bioekvivalentnima. Dostupan je u inzulinskoj olovci i dozira se jednom dnevno (79, 80). Sigurnosni profil degludeca ispitan je u DEVOTE studiji. Utvrđeno je da degludec nije inferioran glarginu U-100 te da njegova uporaba ne povećava rizik od neželjenih kardiovaskularnih ishoda. Također je kod uporabe degludeca zabilježen manji broj teških i noćnih hipoglikemija, tako da bi on mogao biti bolji izbor za starije pacijente koji su im skloniji i imaju komorbiditete kao što su kardiovaskularne ili bubrežne bolesti (81).

U studijama je dokazana superiornost bazalnih inzulina druge generacije (degludec, glargin U-300) u usporedbi s bazalnim inzulima prve generacije (glargin U-100, detemir), u broju hipoglikemija, a poznato je da je to glavni ograničavajući faktor u liječenju (82, 83, 84, 85). Međutim, još uvijek postoje brojna pitanja o razlikama između inzulina druge generacije, tj. između glargina U-300 i degludeca. Oni su uspoređeni u randomiziranim kontroliranim studijama BRIGHT i CONCLUDE te određenom broju drugih kohortnih studija kao što je DELIVER D+. Zaključak BRIGHT studije je da ne postoji razlika između regulacije glikemije i broja hipoglikemijskih ishoda kod primjene ovih inzulina, međutim bilo je statistički značajno manje hipoglikemijskih epizoda za vrijeme titracijskog perioda u korist glargina U-300. DELIVER D+ studija potvrđuje rezultate BRIGHT studije (koja je RCT – engl. Randomized Controlled Trial) na pacijentima u „stvarnom životu“. U CONCLUDE studiji primarni promatrani ishod bio je broj hipoglikemijskih epizoda, i utvrđeno je da je broj hipoglikemijskih epizoda bio manji kod primjene degludeca, ali se to nije pokazalo statistički značajno. Međutim, kod primjene degludeca primjećen je manji broj ozbiljnih i noćnih hipoglikemija. Nije potvrđen rezultat BRIGHT studije koja je utvrdila manji broj hipoglikemija u titracijskom periodu kod glargina U-300 (86, 87, 88). Sve navedene studije imaju svoje nedostatke, i potrebno je analizirati njihovu provedbu i dobivene rezultate te u obzir uzeti i omjer cijene i učinkovitosti te nastaviti dalje istraživati ova pitanja, budući da su neki rezultati oprečni (89, 90, 91).

## 1.8. Hematološki i upalni parametri u osoba sa šećernom bolešću

Dijabetes je prepoznat kao proinflamatorno stanje u kojem mogu biti povišene koncentracije C reaktivnog proteina (CRP), interleukina 6, interleukina 1, feritina i drugih upalnih markera. Kronično proupalno stanje posredovano je hiperglikemijom i hiperinzulinemijom. U osoba s predijabetesom utvrđene su znatno veće vrijednosti CRP-a u odnosu na osobe bez bolesti, međutim nije pronađena velika razlika u vrijednostima CRP-a između predijabetičnih i dijabetičnih osoba (92, 93). Neke studije pokazuju da je i visoki broj leukocita povezan s razvojem inzulinske rezistencije i poremećajima metabolizma glukoze (94). U DM postoji disfunkcija bijelih krvnih stanica, pa su tako dijabetičari skloniji infekcijama i one su u njih ozbiljnije i kompliciranije. U dijabetičara je smanjena kemotaksijska i baktericidna aktivnost neutrofila, koji smanjeno otpuštaju lizosomalne enzime i smanjeno proizvode slobodne kisikove radikale (ROS – engl. Reactive Oxygen Species). Ovi poremećaji su izraženiji u osoba s lošijom regulacijom glikemije te takve osobe infekcije imaju češće od onih koji imaju dobru regulaciju (94-98). Neki antidijabetici imaju protuupalno djelovanje, međutim potrebno je napraviti distinkciju između postignutog protuupalnog učinka nastalog radi bolje regulacije glikemije ili radi samog protuupalnog djelovanja lijeka jer studije pokazuju povezanost između vrijednosti HbA1c i CRP-a te drugih upalnih markera (99-102).

U proupalnom stanju dolazi i do aktivacije sustava koagulacije (povećanje koncentracije d-dimera i drugih faktora koagulacije), komplementa i kinikalikreinskog sustava (103-105).

Promjene u hemoreologiji koje se događaju u dijabetičara mogu izazvati patološke promjene na malim krvnim žilama i dovesti do mikrovaskularnih komplikacija (106). Dokazano je da su dijabetičari podložniji ubrzanom aterosklerozi i protrombotskom stanju koje je karakterizirano endotelnom disfunkcijom, promjenama koagulacije, fibrinolize i hiperreaktivnim trombocitima. Hiperreaktivni trombociti su agregabilniji i skloniji adheziji jer na svojim membranama izražavaju više adhezijskih molekula kao što je primjerice P-selektin. Nije, međutim, dokazano da terapija aspirinom u osoba s DM tipa 2 bez prethodnih kardiovaskularnih incidenata smanjuje broj neželjenih kardiovaskularnih ishoda (107-109).

Mjerenje nekih upalnih i hematoloških parametara moglo bi biti korisno za procjenu rizika od razvoja određenih komplikacija i praćenje bolesti. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja koja bi jasno utvrdila koji su to parametri i kako ih klinički iskoristiti. U dijabetičara je u dosadašnjim studijama dokazano da postoji povećan srednji volumen eritrocita, povećana širina distribucije volumena trombocita i više adhezijskih molekula na površini stanica, ali ne i

povećan ukupan broj trombocita (110). Iako je tema kontroverzna i o njoj postoje različita mišljenja, neka istraživanja potvrđuju da bi širina distribucije volumena trombocita i broj trombocita mogli biti povezani sa dijabetičkom retinopatijom, osobito onom proliferativnom, i imati korisnu ulogu u njenoj ranoj detekciji (111). Neka druga istraživanja pak ističu da bi koncentracija fibrinogena u kombinaciji s brojem trombocita mogla biti prediktivni faktor rizika za razvoj dijabetičke nefropatije, međutim potrebna su istraživanja s većim brojem pacijenta koja bi potvrdila ove navode (112).

Među dijabetičarima je primijećena i veća prevalencija anemije. Ona je uglavnom povezana s dijabetičkom nefropatijom i manjkom eritropoetina. Studije pokazuju da su razine hemoglobina u bolesnika s dijabetičkom bubrežnom bolešću niže nego u onih bolesnika s bubrežnom bolešću druge etiologije, stoga je vjerojatno da u podlozi anemije u osoba sa šećernom bolešću postoje i drugi manje istraženi mehanizmi (113-115). Anemija se u osoba sa šećernom bolešću pokazala češćom bez obzira na postojanje evidentne bubrežne bolesti te se zna javiti i dok razine serumskog kreatinina još nisu visoke. Neke studije pokazuju da bi manjak eritropoetina mogao, osim nefropatijom, biti uzrokovan dijabetičkom autonomnom neuropatijom i proinflamatornom prirodom bolesti te da bi se moglo raditi i o anemiji kronične bolesti. Hiperglikemija i ostali metabolički poremećaji koji se javljaju u dijabetičara stimuliraju upalu koja dovodi do endotelne disfunkcije, povećanog oksidacijskog stresa, disregulacije NOS (eng. nitric oxide synthases), povećanih koncentracija interleukina, adhezijskih molekula i AGE (engl. Advanced Glycation Endproducts). Predložena je teorija koja tvrdi da ovi medijatori upale suprimiraju hipoksijom izazvano lučenje eritropoetina. Ukpune razine eritropoetina u dijabetičara s anemijom ne moraju biti snižene, ali su u odnosu na stupanj anemije preniske, što znači da stanice koje proizvode eritropoetin ne odgovaraju prikladno na hipoksiju. Moguće je da do manjih koncentracija eritropoetina u serumu dovodi i hiperfiltracija koja se javlja u nekih bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Povećana koncentracija eritropoetina u urinu pronađena je samo u pacijenata s masivnom proteinurijom, tj. nefrotskim sindromom. U studijama je pronađena korelacija između stupnja autonomne neuropatije i vrijednosti eritropoetina i hemoglobina te je na nekim eksperimentalnim primjerima pokazano da denervacija tkiva uzrokuje poremećaje u lučenju eritropoetina. Dodatno, osobe s DM tipa 2 pokazuju značajne metaboličke i funkcionalne poremećaje eritrocita izazvane hiperglikemijom poput abnormalnosti lipida stanične membrane, deformacija i promjene prijanjajućih svojstava. Hiperglikemija uzrokuje poremećaje u aktivnosti  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase crpke koja dovodi do oticanja eritrocita i to zajedno s oksidacijom proteina i nakupljanjem AGEs na membranu



stanica eritrocita dovodi do njihovog skraćenog životnog vijeka. U studijama je pronađena i obrnuta korelacija između HbA1c i koncentracije eritropoetina, pa bi to moglo sugerirati da je uzrok manjku eritropoetina i neenzimatska glikozilacija (116-119).

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

## **2.1 Cilj istraživanja**

Utvrđiti postoji li razlika između učinaka inzulina degludeca i inzulina glargina U-300 na broj leukocita, eritrocita, trombocita te vrijednosti hemoglobina, hematokrita i CRP-a.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

1. Terapija inzulinom smanjit će koncentraciju leukocita.
2. Terapija inzulinom povećat će vrijednosti hemoglobina.
3. Terapija inzulinom povećat će vrijednosti hematokrita
4. Terapija inzulinom smanjit će vrijednosti CRP-a
5. Neće biti statistički značajne razlike u utjecaju na broj leukocita, eritrocita, broj trombocita, vrijednosti hemoglobina, hematokrita i CRPa između inzulina degludec i glargin U-300.

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

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje je provedeno kao ukrižena studija (eng. cross-over study). Pacijenti su u originalnu studiju iz koje su ekstahirani podaci za izradu ovog diplomskog rada bili uključivani pojedinačno kroz razoblje od tri mjeseca. Svaki bolesnik je nakon uključivanja u studiju bio podvrgnut periodu ispiranja (eng. wash out period) od 7 dana tijekom kojeg je primao samo metformin (2x1000 mg na dan) nakon čega bi, uz metformin, započeo terapiju s jednim od bazalnih inzulina (degludec ili glargin U-300) u radoblju od 12 tjedana. Nakon terapije prvim inzulinom opet je slijedio period ispiranja od 7 dana, tijekom kojeg je pacijent primao samo metformin, nakon čega bi, uz metformin, započeo terapiju drugim inzulinom također u trajanju od 12 tjedana. Pacijenti su inzulin primjenjivali sami kod kuće u dozi od 0,2 IU/kg. Za parametre korištene o ovom diplomskom radu mjerenja su uzimana iz uzoraka krvi pacijenata. Uzorci su svakom pacijentu uzeti u četiri točke - nakon wash out perioda, tj. prije početka terapije nekim od navedena dva inzulina i nakon završetka terapije svakim od dva navedena inzulina. Istraživanje je provedeno u trajanju od 1. listopada 2017. godine do srpnja 2018. godine, u klinici za unutarnje bolesti KBKa Split.

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici u ovoj studiji su osobe s dijabetesom tipa 2 koje nisu bile dobro regulirane na maksimalnoj ili submaksimalnoj dozi peroralnih hipoglikemika, a redovito se kontroliraju u centru za dijabetes KBC-a Split. Sve osobe uključene u studiju starije su od 38. godina, a mlađe od 65. godina te imaju šećernu bolest u trajanju od najmanje godinu dana. Od ukupno uključenih 25 bolesnika u originalnu studiju, za potrebe ovog diplomskog rada obrađeni su podaci 19 ispitanika, od kojih su njih 14 bili muškarci, a 5 žene. Prosječna dob ispitanika bila je 57,6 godina. Žene su obavezno morale biti u postmenopauzi. Svi uključeni imali su HbA1c veći od 7.5%. Pacijentima koji su primali antiagregacijsku terapiju ona je privremeno ukinuta, a ako dosad nisu primali statine, uključena im je terapija statinima. Kriteriji isključenja za sudjelovanje u studiji su terapija pioglitazonom, antikoagulansima, srčane bolesti i prethodni kardiovaskularni incident (moždani udar, infarkt miokarda), maligna bolest, ciroza jetre, reumatske i autoimune bolesti te bubrežno zatajenje (Cl<sub>Kr</sub> manji od 60 ml/s).

### 3.3. Statistička obrada

Za testiranje hipoteza korišten je studentov t test za zavisne uzorke. Sve su promatrane varijable numeričke, a uzorka su 2 za svaki test. Napravljena su 3 testa, tj. 3 usporedbe. Pvi test ispituje postoji li razlika u prosječnoj vrijednosti promatranih parametara nakon korištenja inzulina glargin U-300, a drugi test ispituje isto, ali nakon korištenja inzulina degludec. Trećim testom ispitano je postoji li razlika u prosječnoj promjeni parametara između inzulina glargin U-300 i degludec. Korišteni statistički program je IBM SPSS Statistics, verzija 23. (IBM Inc., Armonk, NY, USA), a dobiveni podaci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Granica statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0.05$ .

#### **4.REZULTATI**

Rezultati dobiveni prethodno opisanom statističkom obradom prikazani su u tablicama 2, 3 i 4.

Iz Tablice 2. može se zaključiti da ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima niti jednog od ispitivanih parametara prije i nakon terapije inzulinom glargin U-300, budući da P vrijednost niti za jedan ispitivani parametar nije ispod 0,05.

**Tablica 2.** Usporedba hematoloških i upalnih parametara prije i poslije terapije inzulinom glargin U-300 (n=19)

Parovi varijabli (A1:A2)*	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	95% raspon pouzdanosti		P**
			Donja granica	Gornja granica	
CRP	-0,716	4,244	-2,761	1,330	0,472
Broj leukocita	-0,221	1,865	-1,120	0,678	0,612
Broj eritocita	-0,080	0,289	-0,220	0,060	0,244
Hemoglobin	-1,474	6,050	-4,389	1,442	0,302
Hematokrit	-0,009	0,027	-0,022	0,004	0,161
Broj trombocita	-13,474	44,183	-34,769	7,822	0,200

\*A1 – prosječna vrijednost izmjerena prije početka terapije inzulinom glargin U-300 (CRP 3,93; broj leukocita 7,41; broj eritrocita 4,78; hgb 144,05, hct 0,42; broj trombocita 229,43 )

A2 – prosječna vrijednost izmjerena nakon završene terapije inzulinom glargin U-300 (CRP 4,65; broj leukocita 7,68; broj eritrocita 4,86; hgb 145,53; hct 0,43; broj trombocita 243,05)

\*\*studentov t-test

Ni nakon korištenja inzulina degludec nije došlo do statistički značajne promjene promatranih parametara, što se vidi iz P vrijednosti koja ni za jedan parametar nije ispod 0,05. Rezultati su prikazani u Tablici 3 .



**Tablica 3.** Usporedba upalnih i hematoloških parametara prije i poslije terapije inzulinom degludec (n=19)

Parovi varijabli (B1:B2)*	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	95% raspon pouzdanosti		P**
			Donja granica	Gornja granica	
CRP	-1,063	4,506	-3,235	1,109	0,317
Broj leukocita	0,374	1,443	-0,322	1,069	0,274
Broj eritocita	0,025	0,253	-0,097	0,147	0,675
Hemoglobin	0,526	7,705	-3,188	4,240	0,769
Hematokrit	0,001	0,025	-0,011	0,013	0,859
Broj trombocita	-0,684	22,632	-11,593	10,224	0,897

\*B1- vrijednost prije početka terapije inzulinom degludec (CRP 4,06; broj leukocita 7,86; broj eritrocita 4,90; hgb 147,21, hct 0,43; broj trombocita 236,58),

B2- vrijednost nakon terapije inzulinom degludec (CRP 5,13; broj leukocita 7,48; broj eritrocita 4,87; hgb 146,68, hct 0,43; broj trombocita 237,26)

\*\*studentov t-test

Iz Tablice 4. možemo zaključiti da ne postoji razlika između učinka inzulina glargin U-300 i inzulina degludec na promjenu promatranih hematoloških i upalnih parametara. P vrijednost za usporedbu promjene svakog od navedenih parametara je veća od 0,05.

**Tablica 4.** Usporedba promjene u vrijednostima upalnih i hematoloških parametara nakon korištenja inzulina glargin U-300 u odnosu nakon korištenja inzulina degludec (n=19)

Parovi varijabli	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	95% raspon pouzdanosti		* P
			Donja granica	Gornja granica	
CRP	-0,347	6,087	-3,281	2,587	0,806
Broj leukocita	0,595	2,519	-0,620	1,809	0,317
Broj eritocita	0,105	0,360	-0,069	0,278	0,221
Hemoglobin	2,000	8,576	-2,134	6,134	0,323
Hematokrit	0,010	0,031	-0,005	0,025	0,164
Broj trombocita	12,789	59,598	-15,936	41,515	0,362

\*studentov t test

## **5. RASPRAVA**

Na tržištu postoji niz bazalnih inzulina različitih formulacija te postoji potreba za uspoređivanjem njihovih učinaka. Dva najnovija bazalna inzulina druge generacije su degludec i glargin U-300. U dosadašnjim studijama koje su uspoređivale ova dva inzulina primarno promatrani ishodi bili su regulacija glikemije, tj vrijednost HbA1c i broj hipoglikemija. Ostali ishodi u tim studijama promatrani su i statistički obrađeni kao sekundarni ishodi tih studija (86-88). Istraživanja koja bi pokazala utjecaj inzulina općenito, a posebno razlike između pojedinih inzulinskih pripravaka na hematološke parametre rijetka su i nekonzistentna. S druge strane ovisnost pojedinih hematoloških i upalnih parametara kako o koncentraciji inzulina, tako i o regulaciji same šećerne bolesti snažno sugerira potrebu da se takva istraživanja provedu. Podaci koji su korišteni za izradu ovog diplomskog rada ekstrahirani su iz studije kojoj je primarni cilj bio usporediti utjecaj ova dva inzulina na oksidacijski stres i parametre krvožilne funkcije, stoga rezultate dobivene u ovom diplomskom radu treba promatrati kao sekundarne ishode studije.

Parametri istraživani u ovom diplomskom radu su CRP, broj leukocita, broj trombocita, broj eritrocita, hematokrit i hemoglobin. Iako neke studije sugeriraju da bi neki od ovih parametara mogli biti koristan alat u kontoli i praćenju šećerne bolesti, te poslužiti kao prediktivni markeri njezinih komplikacija, do sada nisu promatrani u studijama koje su uspoređivale ova dva inzulina. (110-112, 119, 120). U ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika ni za jedan promatrani parametar, bilo da smo koristili inzulin glargin U-300, bilo degludec u odnosu na vrijednosti navedenih parametara prije terapije inzulinom. Također, nije pronađena statistički značajna razlika između promjene ovih parametara kad usporedimo inzuline međusobno.

Za hematološke parametre moguće objašnjenje ovakvog rezultata je činjenica da su pacijenti i prije početka terapije inzulinom imali normalne vrijednosti hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita te nitko od ispitanika nije imao kroničnu bubrežnu bolest (kriterij isključenja), a poznato je da je ona jedan od rizičnih čimbenika za razvoj anemije kod osoba sa šećernom bolesti. Nadalje, bolesnici su djelovanju svakog inzulina bili izloženi 12 tjedana što je vjerojatno prekratko razdoblje za ispoljavanje značajnijeg učinka.

Neke studije, budući da nisu dokazale poveznost serumskih razina kreatinina sa smanjenim vrijednostima hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita te je kod osoba sa šećernom bolesti zabilježena veća učestalost anemije bez obzira na bubrežnu bolest, sugeriraju da je anemija koja se pojavljuje u osoba s dijabetesom tipa 2 vrsta anemije kronične bolesti i nastaje zbog proupalne prirode same bolesti (114-116). U našem istraživanju došlo je do manjeg pada ovih parametara nakon primjene inzulina degludec i manjeg porasta nakon primjene

inzulina glargin U300, ali one nisu bile statistički značajne i za sve su ispitanike ostale u referentnom intervalu. Stoga se može zaključiti da je ovo istraživanje pokazalo da u bolesnika koji nemaju poremećenu bubrežnu funkciju terapija ovim inzulinima nema utjecaj na hemoglobin, hematokrit i broj eritrocita.

Među ispitivanim parametrima bio je i broj trombocita. Poznato je da je šećerna bolest prokoagulatorno stanje s poremećenom kaskadom zgrušavanja i hiperreaktivnim trombocitima (107). U našem istraživanju nije pronađena razlika u broju trombocita nakon terapije bilo kojim od ova dva inzulina, niti je pronađena razlika u broju ovisno o tome koji je inzulin korišten. Ovaj rezultat je bio očekivan budući da većina dosadašnjih studija ne pokazuje promjenu samog broja trombocita kao samostalnog parametra niti u predikciji razvoja šećerne bolesti niti u predikciji njenih komplikacija već se mijenjaju njihove funkcionalne karakteristike koje u ovom istraživanju nisu mogle biti procijenjene. Iako neke studije govore u prilog tome da bi broj trombocita u kombinaciji s nekim drugim parametrima mogao biti koristan u ranom otkrivanju nekih od komplikacija šećerne bolesti (retinopatija, nefropatija), to su studije na malom uzorku te su potrebna daljnja istraživanja. Dokazano je da u osoba sa šećernom bolešću trombociti izražavaju više adhezijskih molekula i imaju veći srednji volumen. Više studija sugerira korisnost nekih od parameta koji opisuju trombocite, kao što je srednji volumen trombocita i širina distribucije trombocita, u ranoj detekciji nekih od komplikacija šećerne bolesti. (108-112).

U ovom istraživanju od upalnih markera promatrani su broj leukocita i CRP, čije se vrijednosti ni uz uporabu glargina U-300, ni uz uporabu degludeca nisu pokazale statistički značajno različite u odnosu na vrijednosti prije terapije. Jednako tako usporedba između utjecaja dva inzulina nije pokazala statistički značajnu promjenu u njihovim vrijednostima. U jednoj prijašnjoj studiji provedenoj na mlađoj populaciji uočeno je statistički značajno smanjenje vrijednosti CRP-a nakon terapije glarginom U-100, međutim ta razlika je prestala biti značajna kada se u obzir uzelo promjenu HbA1c i pretilost ispitanika. To sugerira da su vrijednosti CRP-a promijenjene zahvaljujući boljoj kontroli bolesti, a ne direktnim protuupalnim učincima inzulina, iako ih neka druga istraživanja ističu (121, 122). Studije također pokazuju povezanost dijabetesa i njegove lošije kontrole s povišenim brojem leukocita i većom sklonošću infekcijama. Dosadašnje studije ističu pozitivnu povezanost između vrijednosti HbA1c i vrijednosti nekih upalnih parametara kao što je CRP i feritin. Može se zaključiti da rezultati studija govore u prilog tome da uspješna regulacija glikemije snižava razine upalnih markera i pridonosi supresiji upale (92-102) Izostanak značajnijeg učinka inzulina na samu regulaciju

glikemije u ovoj studiji, najvjerojatnije zbog niske doze, mogući je razlog i izostanka učinka na razinu CRP-a.

Glavno ograničenje ove studije jest maleni broj ispitanika. Ostala ograničenja su samostalno injiciranje inzulina od strane ispitanika, kao i samostalno mjerenje glikemije. Nadalje, mala doza inzulina, kako je već rečeno, odnosno izostanak titracije doze do postizanja željenih vrijednosti glikemije i trajanje ekspozicije inzulinima zasigurno su pridonijeli izostanku značajnijih rezultata. Ipak, doprinos ove studije se ogleda u činjenici da je utvrđeno da pri navedenim dozama inzulina i pri navedenom trajanju ekspozicije ne treba očekivati učinak inzulina općenito na promatrane parametre, kao i da između glargina U-300 i degludeca u takvim okolnostima nema značajnih razlika.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na osnovu rezultata dobivenih istraživanjem možemo zaključiti sljedeće:

1. Primjena inzulina degludec nije utjecala na vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja eritrocita, broja trombocita, broja leukocita i CRPa
2. Primjena inzulina glargin U-300 nije utjecala na vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja eritrocita, broja trombocita, broja leukocita i CRPa
3. Nema razlike u promjeni vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja eritrocita, trombocita, leukocita i CRPa nakon primjene inzulina degludec u usporedbi s inzulinom glargin U-300



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:S10–5.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:S8–16.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću. Izvješće za 2019. Hzzj.hr [Internet] Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2020/03/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2019.-godinu.pdf> (Datum pristupa 30.6.2020.)
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, i ostali. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes. Hzzj.hr [Internet] Dostupno na : <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/> (Datum pristupa: 30.6.2020.)
6. Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *J Fam Pract*. 2016;65:supp\_az\_0416.  
Dostupno na: <https://www.mdedge.com/familymedicine/article/111412/pathophysiology-type-2-diabetes-evolution-our-understanding>
7. Blaslov K, Naranđa FS, Kruljac I, Renar IP. Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. *WJD*. 2018;9:209–19.
8. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*. 2018;98:2133–223.
9. Tripathy D, Chavez AO. Defects in Insulin Secretion and Action in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2010:184–91.
10. Gökçay Canpolat A, Şahin M. Glucose Lowering Treatment Modalities of Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2020;10.1007/5584\_2020\_516.
11. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, I sur. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:1–19.
12. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc*. 2009; 1:S10-15.

13. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013;17:819–37.
14. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium–glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2009;83:e27–30.
15. Hrvatska P d o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Diabetes mellitus [Internet]. [citirano 27. lipanj 2020.]. Dostupno na: <http://msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>
16. International Diabetes Federation - Type 2 diabetes [Internet]. [citirano 27. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Dia Care.* 2020;43:S14–31.
18. Chatzianagnostou K, Vigna L, Di Piazza S, Tirelli AS, Napolitano F, Tomaino L, i ostali. Low concordance between HbA1c and OGTT to diagnose prediabetes and diabetes in overweight or obesity. *Clin Endocrinol.* 2019;91:411–6.
19. Pouliot A, Elmahboubi R, Adam C. Incidence and Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus Using the New International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group Criteria in Hôpital Maisonneuve-Rosemont. *Canadian Journal of Diabetes.* 2019;43:594–9.
20. Tičinović-Kurir T i sur. Patofiziologija endokrinopatija. Tičinović-Kurir T, urednica. Split: Redak, 2013. (str. 61-103.)
21. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2019;155:107797.
22. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:57.
23. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Optimizing management of glycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;30:397–411.
24. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet.* 2010;375:2215–22.
25. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med.* 2011;364:829–41.

26. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, i ostali. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2424–47.
27. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Dia Care*. 2018;41:S55–64.
28. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2006;368:29–36.
29. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *WJD*. 2016;7:153.
30. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i ostali. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječnički vjesnik*. 2016;138:1-21.
31. Lee SJ. Goals of Glycemic Control in Frail Older Patients With Diabetes. *JAMA*. 2011 ;305:1350.
32. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults With Tight Glycemic Control. *JAMA Intern Med*. 2015;175:356.
- 33..Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, Inzucchi SE, Zinman B, Zoungas S, i ostali. A1C Targets Should Be Personalized to Maximize Benefits While Limiting Risks. *Dia Care*. 2018;41:1121–4.
34. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Dia Care*. 2018;41:S55–64.
35. Ojo O, Ojo O, Adebowale F, Wang X-H. 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.
36. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The Evidence for the Effectiveness of Medical Nutrition Therapy in Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2002;25:608–13.
37. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2518–27.
38. Hu G, Jousilahti P, Barengo N, Qiao Q, Lakka T, Tuomilehto J. Physical Activity, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality Among Finnish Adults With Diabetes. *Diabetes care*. 2005;28:799–805.

39. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017;389:2239–51.
40. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394:121–30.
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristense P, Mann NFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
42. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewicz FG, Jodar E, Leither LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844
43. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*. 2016;59:1645–54.
44. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD002966. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002966.pub3>
45. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002967.
46. Emslie-Smith AM, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morris AD, for the DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes—a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic Medicine*. 2001;18:483–8.
47. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60:215–25.
48. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393:31–9.
49. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato AF, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.
50. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fulcher G, Zeeuw D, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.

51. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, i ostali. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care*. 2020;43:487–93.
52. Sharma AK, Taneja G, Kumar A, Sahu M, Sharma G, Kumar A, i sur. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sciences*. 2019;219:90–9.
53. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol*. 2018;9:613.
54. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, i sur. Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes: A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26:1176–80.
55. Heller SR. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;27–32.
56. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clinical Toxicology*. 2011;49:277–83.
57. Barnett AH. Complementing Insulin Therapy to Achieve Glycemic Control. *Adv Ther*. 2013;30:557–76.
58. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ*. 1991;303:26–7.
59. Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2014;311:2315.
60. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:780–8.
61. Humalog 100 units/ml Junior KwikPen, solution for injection in a pre-filled pen - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citirano 27. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/34251>
62. NovoRapid 100 units/ml in a vial, NovoRapid Penfill 100 units/ml, NovoRapid FlexPen 100 units/ml, NovoRapid FlexTouch 100 units/ml, NovoRapid PumpCart 100 units/ml - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citirano 27. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25033>
63. Apidra 100 Units/ml solution for injection combined - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citirano 27. lipanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33165>

64. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, i sur. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577–96.
65. DeVries JH. To: Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RHA (2005) Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 48:1988–1995. *Diabetologia*. 2006;49:1125–6.
66. Tibaldi JM. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. *Adv Therapy*. 2012;29:590–619.
67. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33:1821–31.
68. Kuerzel GU, Shukla U, Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Venter C, i sur. Biotransformation of insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects. *Current Medical Research and Opinion*. 2003;19:34–40.
69. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:873–6.
70. Toujeo Prescribing Information. Sanofi website. Available at: <http://products.sanofi.us/toujeo/toujeo.pdf> [zadnji pristup: 27. lipnja 2020.]
71. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New Insulin Glargine 300 units{middle dot}mL<sup>-1</sup> Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 units{middle dot}mL<sup>-1</sup>. *Diabetes Care*. 2014;dc14-0006.
72. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:261–7.
73. Hurren KM, O’Neill JL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of insulin glargine U300 for the treatment of type 1 diabetes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12:1521–6.
74. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100

U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:541–8.

75. Munshi MN, Gill J, Chao J, Nikonova EV, Patel M. Insulin glargine 300 u/ml is associated with less weight gain while maintaining glycemic control and low risk of hypoglycemia compared with insulin glargine 100 u/ml in an aging population with type 2 diabetes. *Endocrine Practice.* 2018;24:143–9.

76. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012.;367:319–28.

77. Fagot J-P, Blotiere P-O, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care.* 2013;36:294–301.

78. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund P-O, Ribel U. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. *Pharm Res.* 2012;29:2104–14.

79. Novo Nordisk. Tresiba Prescribing Information. Dostupno na: <http://www.novo-pi.com/tresiba.pdf> [pristupljeno 2.6.2020.]

80. Korsatko S, Deller S, Koehler G, Mader JK, Neubauer K, Adrian CL, i sur. A Comparison of the Steady-State Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of 100 and 200 U/mL Formulations of Ultra-Long-Acting Insulin Degludec. *Clin Drug Investig.* 2013;33:515–21.

81. Bilal A, Pratley RE. Cardiovascular Outcomes Trials Update: Insights from the DEVOTE Trial. *Curr Diab Rep.* 2018;18:102.

82. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:541–8.

83. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, i ostali. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials: Hypoglycaemia with insulins degludec vs. glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:175–84.

84. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, i sur. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:45.



85. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Dia Care*. 2014;37:2755–62.
86. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, i sur. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Dia Care*. 2018;41:2147–54.
87. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, Zhou FL, Bosnyak Z, Preblich R, i sur. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2148–58.
88. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, I sur. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020;63:698-710.
89. Del Prato S. How conclusive is the CONCLUDE trial? *Diabetologia*. 2020;63:692–7.
90. Cheng A, Harris S, Giorgino F, Seufert J, Ritzel R, Khunti K, Bajaj HS, Leither LA, Hansen MV, i sur. Similar glycaemic control and less hypoglycaemia during active titration after insulin initiation with glargine 300 units/mL and degludec 100 units/mL: A subanalysis of the BRIGHT study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:346–54.
91. Evans M, Moes RGJ, Pedersen KS, Gundgaard J, Pieber TR. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U300 in the Netherlands: Evidence From a Randomised Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37:2413–26.
92. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:98–107.
93. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70.
94. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Dia Care*. 2018;41:2127–35.
95. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, i sur. White Blood Cells Count and Incidence of Type 2 Diabetes in Young Men. *Diabetes Care*. 2013;36:276–82.

96. Jiang H, Yan W-H, Li C-J, Wang A-P, Dou J-T, Mu Y-M. Elevated White Blood Cell Count Is Associated with Higher Risk of Glucose Metabolism Disorders in Middle-Aged and Elderly Chinese People. *IJERPH*. 2014;11:5497–509.
97. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High White Blood Cell Count Is Associated With a Worsening of Insulin Sensitivity and Predicts the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002;51:455–61.
98. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Dia Care*. 2018;41:2127–35.
99. Elimam H, Abdulla AM, Taha IM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13:800–4.
100. Gohel MG, Chacko AN. Serum GGT activity and hsCRP level in patients with type 2 diabetes mellitus with good and poor glycemic control: An evidence linking oxidative stress, inflammation and glycemic control. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12:56.
101. Sarinapakorn V, Wanicagool W. Association between hs-CRP and HbA1c in overweight type 2 diabetic female patients. *J Med Assoc Thai*. 2013;96 Suppl 3:S54-58.
102. Momeni A, Behradmanesh MS, Kheiri S, Abasi F. Serum ferritin has correlation with HbA1c in type 2 diabetic patients. *Adv Biomed Res*. 2015;4:74.
103. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:6345.
104. Lehrskov LL, Christensen RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Semin Immunopathol*. 2019;41:491–9.
105. Feener EP, Zhou Q, Fickweiler W. Role of plasma kallikrein in diabetes and metabolism. *Thromb Haemost*. 2013.;110:434–41.
106. Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, i sur. Platelet indices in diabetes mellitus: Indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;16:86–9.
107. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2017;66:385–92.
108. Ferreira JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Review article: Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2010;7:251–9.
109. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100:ii1–67.

110. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis: Platelet Indices in Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31:402–10.
111. Ji S, Ning X, Zhang B, Shi H, Liu Z, Zhang J. Platelet distribution width, platelet count, and plateletcrit in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis of PRISMA guidelines. *Medicine.* 2019;98:e16510.
112. Pan L, Ye Y, Wo M, Bao D, Zhu F, Cheng M, i sur. Clinical Significance of Hemostatic Parameters in the Prediction for Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Disease Markers.* 2018;2018:1–7.
113. Ravanan R, Spiro JR, Mathieson PW, Smith RM. Impact of diabetes on haemoglobin levels in renal disease. *Diabetologia.* 2006;50:26–31.
114. Grossman C, Dovrish Z, Koren-Morag N, Bornstein G, Leibowitz A. Diabetes mellitus with normal renal function is associated with anaemia: Diabetes Mellitus, Anaemia, Renal Function. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:291–6.
115. Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:66–74.
116. Pappa M, Dounousi E, Duni A, Katopodis K. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1365–72.
117. Chung JO, Park S-Y, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Anemia, bilirubin, and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes: *Medicine.* 2017;96:e6586.
118. Thomas MC, Tsalamandris C, Macisaac R, Medley T, Kingwell B, Cooper ME, i ostali. Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney International.* 2004;66:1167–72.
119. Milosevic D, Panin VL. Relationship between hematological parameters and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Medical Biochemistry.* 2019;38:164–71.
120. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, i sur. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2015.;8:11420–7.
121. Levitt Katz LE, Bacha F, Gidding SS, Weinstock RS, El Ghormli L, a sur. Lipid Profiles, Inflammatory Markers, and Insulin Therapy in Youth with Type 2 Diabetes. *J Pediatr.* 2018;196:208-216.e2.

122. Mao X-M, Liu H, Tao X-J, Yin G-P, Li Q, Wang S-K. Independent anti-inflammatory effect of insulin in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:435–41.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Utvrditi utjecaj inzulina glargin U-300 i inzulina degludec na vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja eritrocita, trombocita, leukocita i CRP-a te utvrditi postoji li razlika u njihovom utjecaju na te iste parametre.

**Metode i materijali:** Ovo istraživanje koristilo je podatke iz ukrižene studije naziva „Usporedba učinaka inzulina degludec i glargin U-300 na glukovarijabilnost, oksidacijski stres i parametre krvožilne funkcije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2“. U nju je ukupno bilo regrutirano 25 pacijenta, a za izradu ovog rada korišteni su i statistički obrađeni podaci njih 19. Prosječna dob ispitanika bila je 57,6 godina. Ispitanici su u studiju bili uključivani pojedinačno, te su randomizirani u dvije skupine. Jedna skupina je istraživanje započela terapijom inzulinom glargin U-300 (n=11), a druga s inzulinom degludec (n=7). Nakon završetka terapije prvim inzulinom uslijedio je wash out period i nakon njega su ispitanici započeli terapiju drugim inzulinom. Sumirani su podaci za jedan i za drugi inzulin. Parametri promatrani u ovom radu (Hgb, Hct, broj eritrocita, trombocita, leukocita i CRP) mjereni su iz krvi ispitanika. Svakom ispitaniku uzorak krvi uzet je u 4 točke, tj. svaki put prije početka terapije jednim od inzulina i nakon terapije svakim od inzulina.

**Rezultati:** Terapija inzulinom glargin U-300 nije dovela do statistički značajne promjene niti jednog od promatranih parametara. Aritmetička sredina iznosi za: Hgb 0,716 (P=0,302), Hct -0,009 (P=0,61), broj eritrocita 0,08 (P=0,244), broj trombocita -13,474 (P=0,20), broj leukocita -0,221 (P= 0,612) i CRP -0,716 (P=0,472). Ni terapija inzulinom degludec nije dovela do statistički značajne promjene niti jednog od navedenih parametara. Aritmetička sredina iznosi za: Hgb 0,527 (P=0,769), Hct 0,001 (P=0,859), broj eritrocita 0,025 (P=0,675), broj trombocita -0,684 (P=0,897), broj leukocita 0,374 (p=0,274) i CRP 1,109 (P=0,317). Rezultati dobiveni za usporedbu inzulina međusobno također nisu pokazali statističku značajnost: Hgb 2,000 (P=0,323), Hct 0,010 (P=0,164), broj eritrocita 0,105 (P=0,221), broj trombocita 12,789 (P=0,362), broj leukocita 0,592 (P=0,317) i CRP -0,347 (P=0,806).

**Zaključak:** Ni inzulin degludec ni inzulin glargin U-300 ne utječu na hematološke i upalne parametre promatrane u ovom radu, niti ima razlike u njihovom učinku na navedene parametre.

## **9.SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Comparison of the effects of insulin glargin U-300 and degludec on inflammatory and haematological parameters in patients with type 2 diabetes

**Objective:** To determine the effect of insulin glargine U-300 and insulin degludec on the values of hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, platelet count, leukocyte count and CRP and to determine whether there is a difference in their effect on these same parameters.

**Methods and Materials:** This study used data from a crossover study titled „Comparison of the impact of insulin degludec and glargine U-300 on the glucose variability, the oxidative stress and the vascular function in patients with diabetes mellitus type 2“. The study was conducted in the period from October 1, 2017 to July 2018 at KBC Split. Initially, 25 patients were recruited, and data of 19 patients were statistically processed and used for the preparation of this paper. The average age of the participants was 57,6 years. Subjects were included in the study individually, and then randomized into two groups. One group started the study with insulin glargine U-300 (n = 11) and the other with degludec insulin (n = 7). After the end of the first insulin therapy, a wash out period followed and after that the subjects started the second insulin therapy. At the end, the data for each insulin were summarized. The parameters observed in this study (Hgb, Hct, erythrocyte count, platelet count, leukocyte count and CRP) were measured from the subjects' blood. A blood sample was taken from each subject 4 times, each time before starting the treatment with one of the insulins and after the treatment with each of the insulins.

**Results:** Glargine U-300 did not lead to a statically significant change in any of the observed parameters. The arithmetic mean is for: Hgb 0,716 (P=0,302), Hct -0,009 (P=0,61), erythrocyte count 0,08 (P=0,244), platelet count -13,474 (P=0,20), leukocyte count -0,221 (P=0,612) and CRP -0,716 (P=0,472). Neither degludec insulin therapy resulted in a statistically significant change in any of these parameters. The arithmetic mean is for: Hgb 0,527 (P=0,769), Hct 0,001 (P=0,859), erythrocyte count 0,025 (P=0,675), platelet count -0,684 (P=0,897), leukocyte count 0,374 (P=0,274) and CRP (P=0,317). The results obtained for comparing insulins with each other also did not show statistical significance: Hgb 2,000 (P=0,323), Hct 0,010 (P=0,164), erythrocyte count 0,105 (P=0,221), platelet count 12.789 (P=0,362), leukocyte count 0,592 (P = 0,317) and CRP -0,347 (P=0,806).

**Conclusion:** Neither insulin degludec nor insulin glargine U-300 affected the haematological and inflammatory parameters observed in this study, nor any differences in their effect on these parameters were found.



## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Antea Viljac

Datum i mjesto rođenja: 26. ožujak 1996., Dubrovnik, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Preradovićeve 16, 20210 Cavtat

Broj telefona: 0977758870

Elektronička pošta: [antea\\_viljac@hotmail.com](mailto:antea_viljac@hotmail.com)

## OBRAZOVANJE

2002.-2010. Osnovna škola Cavtat

2010.-2014. Opća gimnazija Dubrovnik

2014.-2020. Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## OSTALA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim i francuskim jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozačka dozvola B kategorije

Volontiranje u Covid-19 pozivnom centru KBC-a Split