

# KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

---

Šimunić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:334089>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE



SVEUČILIŠTE U RIJECI - MEDICINSKI FAKULTET

Matea Šimunić  
KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI  
Diplomski rad

U RIJECI, lipanj 2020. godine

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE



SVEUČILIŠTE U RIJECI - MEDICINSKI FAKULTET

Matea Šimunić  
KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI  
Diplomski rad

U RIJECI, lipanj 2020. godine

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ na Katedri za internu medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pod povjerenstvom u sastavu:

Doc. dr. sc. Tomislav Jakljević, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

Izv. prof. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.

Prof. dr. sc. Ines Mrakovčić – Šutić, dr. med.

Rad sadrži 41 stranicu, 6 slika, 5 tablica, 19 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se se svojoj mentorici doc.med. Sanji Klobučar Majanović na suradnji, strpljenju, pomoći i svim korisnim savjetima pri izradi diplomskog rada.*

*Hvala svim mojim prijateljima što su mi ovo razdoblje života učinili posebno lijepim i obogatili moj život te uljepšati studentske dane.*

*Posebno zahvaljujem svojoj divnoj obitelji koja je strpljivo bila uz mene pružajući mi veliku ljubav i podršku te puno razumjevanje kroz sve godine studija, kao i jednoj posebnoj osobi, mom dečku, koji je nesebično pružao pomoć i potporu razrješavajući svakodnevne nejasnoće i uvijek bio uz mene uz puno razumijevanja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	4
3. EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA ŠEĆERNA BOLEST .....	5
4. KRONIČNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI.....	9
5. KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI .....	11
5.1. Mehanizam nastanka.....	13
5.2. Podjela.....	15
5.3. Prevalencija.....	20
5.4. Probir.....	22
5.5. Rizični čimbenici .....	23
5.7. Liječenje.....	24
6. KONTROLA GLIKEMIJE U OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIPA 2 I UTVRĐENOM KARDIOVASKULARNOM BOLEŠĆU .....	28
6.1. Nefarmakološke mjere .....	28
6.2. Neinzulinski antihyperglikemici.....	29
7. RASPRAVA .....	33
8. ZAKLJUČAK.....	35
9. SAŽETAK .....	36
10. SUMMARY .....	37
11. LITERATURA .....	38
12. ŽIVOTOPIS.....	41

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HbA1c – glikirani hemoglobin

ŠB – šećerna bolest

GUK – glukoza u krvi

OGTT – test oralnog opterećenja glukozom (engl. *Oral glucose tolerance test* )

KVB – kardiovaskularne bolesti

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

CroDiab – Nacionalni registar za osobe oboljele od šećerne bolesti

HIV / AIDS – virus humane imunodeficijencije/ sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *Human immunodeficiency / Acquired immunodeficiency syndrome*)

ADA – Američka dijabetička asocijacija (engl. *American Diabetes Association* )

MU – moždani udar

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

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

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

TG – trigliceridi

RH – Republika Hrvatska

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

TIA – tranzitorna ishemična ataka

AKS – akutni kornarni sindrom

IBS / KBS – ishemijska boleat srca / koronarna boleat srca

SMK / MK – slobodne masne kiseline / masne kiseline

CRP – C reaktivni protein

AIM / IM – akutni infarkt miokarda / infarkt miokarda

ACE – INHIBITORI – inhibitori angiotenzin – konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin converting enzyme*)

EKG – elektrokardiogram

FA – fibrilacija atrija

EF – e젝cijska frakcija (engl. *ejection fraction*)

KMP – kardiomiopatija

BYPASS – srčana premosnica (engl. *bypass*)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

MR – magnetna rezonanca (engl. *magnetic resonance*)

PVB – periferna vaskularna boleat

IK – intermitentna klaudikacija

GLP 1 – glukagonu nalik peptid tip 1 (engl. *glukagon like peptide 1*)



SGLT2 – suprijenosnik za natrij i glukozu tip 2 (engl. *sodium – glucose transport protein*)

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)

GI – gastrointestinalni

Ca KANALI – kalcijevi kanali

PPAR- $\gamma$  – peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama (engl. *peroxisome proliferator activated receptor gama*)

DPP4 – dipeptidil peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase 4*)

PZZ – primarna zdravstvena zaštita

KI – kontraindikacija

RAAS - renin-angiotenzin- aldosteronski sustav

NO – dušikov oksid

AHA – Američko udruženje kardiologa (*American Heart Association* )

NYHA – Udruženje kardiologa New Yorka (*New York Heart Association*)

## 1. UVOD

Šećerna bolest (diabetes mellitus) je kronična, metabolička bolest koju karakteriziraju povišene razine glukoze (šećera) u krvi, što s vremenom dovodi do ozbiljnih oštećenja srca, krvnih žila, očiju, bubrega i živaca <sup>(1)</sup>. Ona je zapravo kronični poremećaj metabolizma ugljikohidrata, lipida i proteina, a nastaje radi apsolutnog ili relativnog manjka inzulina ili periferne neosjetljivosti na inzulin uz njegovu održanu sekreciju. Šećerna bolest kao i njezine kronične komplikacije su jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjice, posebice šećerna bolest tipa 2. Srećom na pojavnost ovog tipa bolesti možemo utjecati promjenom načina života. Smatra se da se čak 70% slučajeva može prevenirati pravilnom prehranom i redovitom fizičkom aktivnošću odnosno izbjegavanjem sjedilačkog načina života. Osim što na taj način preveniramo nastanak šećerne bolesti tipa 2, preveniramo i pojavu njezinih komplikacija. Komplikacije šećerne bolesti mogu biti akutne i kronične. Akutnim komplikacijama šećerne bolesti pripadaju: dijabetička ketoacidoza, laktacidoza, hiperosmolarno neketotičko stanje i hipoglikemijska koma, dok smo kronične komplikacije podijelili na vaskularne i nevaskularne komplikacije. Vaskularne komplikacije su mikroangiopatije (dijabetička retinopatija i dijabetička nefropatija odnosno dijabetička bolest bubrega) te makroangiopatije (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest <sup>(2)</sup>). U svijetu je sve veći broj novih slučajeva te je rasprostranjenost dijabetesa na globalnoj razini u stalnom porastu posljednjih nekoliko desetljeća <sup>(1)</sup> Navedeno posebno zabrinjava zbog ne samo smanjene kvalitete života i visokih troškova liječenja već i većeg rizika smrtnosti uslijed komplikacija šećerne bolesti. Upravo kardiovaskularne komplikacije predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti među oboljelima od šećerne bolesti. Iako je kardiovaskularna bolest utvrđena u oko 20-30% registriranih osoba sa šećernom bolešću, procjenjuje se da čak 80% ljudi oboljelih od šećerne bolesti ima i pridruženu neku od manifestacija srčanožilne bolesti. Istraživanja su pokazala da svako povećanje HbA1c za 1% povećava 10-godišnji rizik smrti od kardiovaskularnih

komplikacija <sup>(3)</sup>. Kardiovaskularna bolest, baš kao i šećerna bolest tip 2 spadaju u kategoriju bolesti suvremenog društva i velikim dijelom su odraz ubrzanog ritma života praćenog velikom razinom stresa, nepravilnom prehranom koja obiluje jednostavnim šećerima i zasićenim mastima te uglavnom sjedilačkim načinom života, kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. I ne čudi stoga da su kardiovaskularna bolest i druge kronične nezarazne bolesti vodeći uzrok smrtnosti u suvremenom društvu <sup>(4)</sup>. Kao i kod drugih stanja, i u slučaju KV bolesti od izuzetne je važnosti prevencija, posebice primarna, ali isto tako i sekundarna i tercijarna. Procjenjuje se da polovici oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 bolest uopće nije dijagnosticirana, odnosno oboljeli zapravo ne znaju da imaju bolest. Štoviše, bolest se nerijetko otkrije tek u trenutku kada je osoba suočena s dijagnozom neke od kroničnih komplikacija kao što su infarkt miokarda ili moždani udar. S obzirom da je za prevenciju kroničnih komplikacija nužno potrebno na vrijeme postaviti dijagnozu i adekvatno je liječiti, vrlo je važno što ranije otkriti šećernu bolest <sup>(5)</sup>. Simptomi šećerne bolesti su polidipsija, poliurija, polifagija, stalan umor, zamućen vid, neobjašnjiv gubitak tjelesne mase ili prekomjerna tjelesna težina, sklonost vaginalnim infekcijama, poremećaj spolne funkcije, ozljede koje ne zacijeljuju, utrnulost i žarenje u stopalima i niz drugih promjena koje se događaju u organizmu kada je povišena koncentracija glukoze u krvi iznad tzv. bubrežnog praga za glukozu koji iznosi 10 mmol/L. Međutim, u većini slučajeva bolest je asimptomatska i otkriva se sasvim slučajno kada se u sklopu sistematskog pregleda ili nekog drugog razloga u laboratorijskim nalazima detektiraju povišene vrijednosti glukoze u krvi. Ono što je vrlo bitno je na vrijeme reagirati te prvenstveno spriječiti sam nastanak ŠB, pravodobno je otkriti i od početka ozbiljno shvatiti i liječiti s ciljem ne samo kontrole glikemije već i svih pridruženih čimbenika KV rizika, u prvom redu arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, debljinu i pušenje. Od presudne su važnosti nefarmakološke mjere i promjena stila života s ciljem postizanja i/ili održavanja poželjne tjelesne mase s obzirom da je gotovo 90% osoba sa šećernom bolešću tip 2 preuhranjeno ili pretilo. Također izuzetno je

važno ograničiti unos soli te educirati bolesnika o važnosti prestanka pušenja. Dijagnoza šećerne bolesti se postavlja na temelju anamneze, prisutnih simptoma i znakova bolesti te laboratorijskih nalaza povišene glukoze i/ili HbA1c. Dijagnostički kriterij je razina glukoze natašte viša ili jednaka 7 mmol/L odnosno viša ili jednaka 11,1 mmol/l u testu oralnog opterećenja glukozom (OGTT) dva sata po unosu 75 grama glukoze <sup>(5)</sup>. Nalaz slučajno mjerenog šećera većeg od 11,1 mmol/L, udruženog sa simptomima bolesti, također je kriterij za dijagnozu šećerne bolesti kao i nalaz HbA1c viši ili jedan 6.5%. Vrijednosti glukoze natašte u rasponu od 5,6 do 6,9 mmol/L te u rasponu od 7,8 do 11 mmol/L dva sata nakon obroka odnosno nakon OGTT testa, predstavljaju poremećenu glikemiju natašte odnosno intoleranciju glukoze i smatraju se stanjima predijabetesa te su pokazatelj visokog rizika za razvoj manifestne bolesti <sup>(5)</sup>.

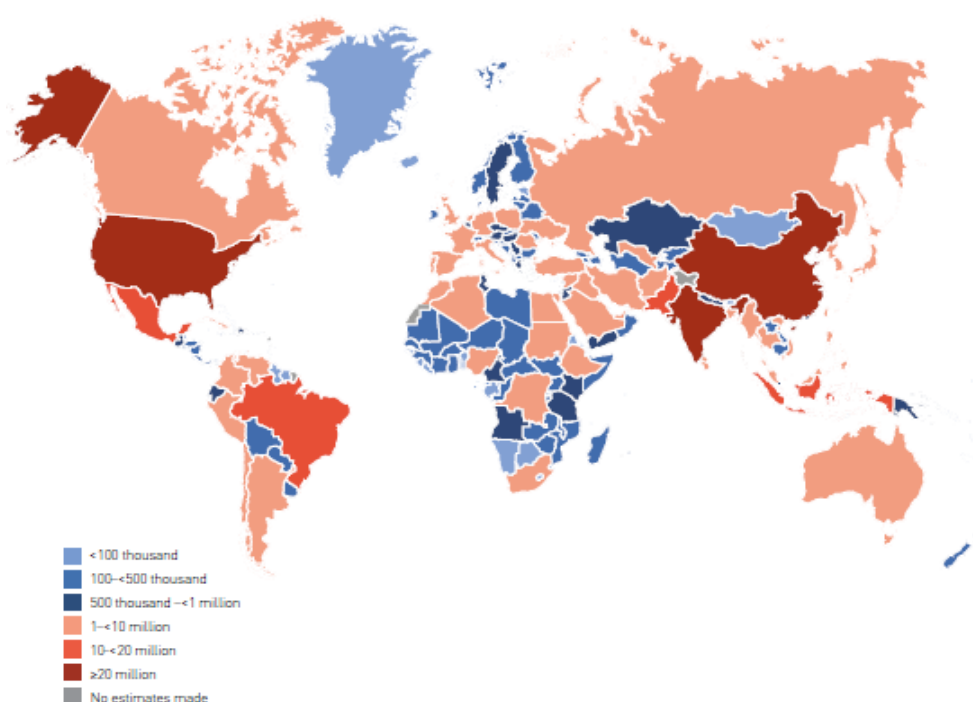
Na ljestvici uzroka smrti prema Hrvatskom zdravstvenom – statističkom ljetopisu ŠB se nalazi na četvrtom mjestu, dok je najvažnija kasna komplikacija ŠB – KVB - na prvom mjestu<sup>(6)</sup>. Mehanizam nastanka kardiovaskularnih komplikacija je pod utjecajem inzulinske rezistencije, disfunkcije endotela, kronične upale niskog stipnja, hiperkoagulabilnog stanje te ubrzane ateroskleroza. Ključni rizični čimbenici koji pospješuju nastanak KV komplikacija, a na koje možemo utjecati su debljina, dislipidemija i nekontrolirana hipertenzija. Nažalost unatoč svim saznanjima o šećernoj bolesti i njeznim kardiovaskularnim komplikacijama i dalje predstavljaju veliki problem. U ovom radu ćemo dati pregled važnosti ŠB te njezinih kardiovaskularnih komplikacija, važnosti pravovremenog postavljanja dijagnoze, pravodobnog liječenja i sveobuhvatne kontrole ne samo glikemije već i pridruženih čimbenika KV rizika te naglasiti na koji način možemo smanjiti rizik nastanka bolesti odnosno utjecati u smislu primarne i sekundarne prevencije na rizik nastanka kardiovaskularnih komplikacija.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati važnost i ozbiljnost šećerne bolesti i njezinih kroničnih komplikacija te prikazati napredak u razumijevanju i važnosti što ranijeg postavljanja dijagnoze šećerne bolesti te liječenju posebno s aspekta prevencije njezinih kroničnih komplikacija. Želimo naglasiti ulogu nefarmakoloških mjera prevencije i liječenja kao i važnost farmakoloških mjera u svjetlu novih spoznaja o benefitima novijih skupina antihiperglikemika za koje je utvrđeno da povrh regulacije glikemije ostvaruju dodatna djelovanja s povoljnim učinkom na kardiovaskularne ishode.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA ŠEĆERNA BOLEST

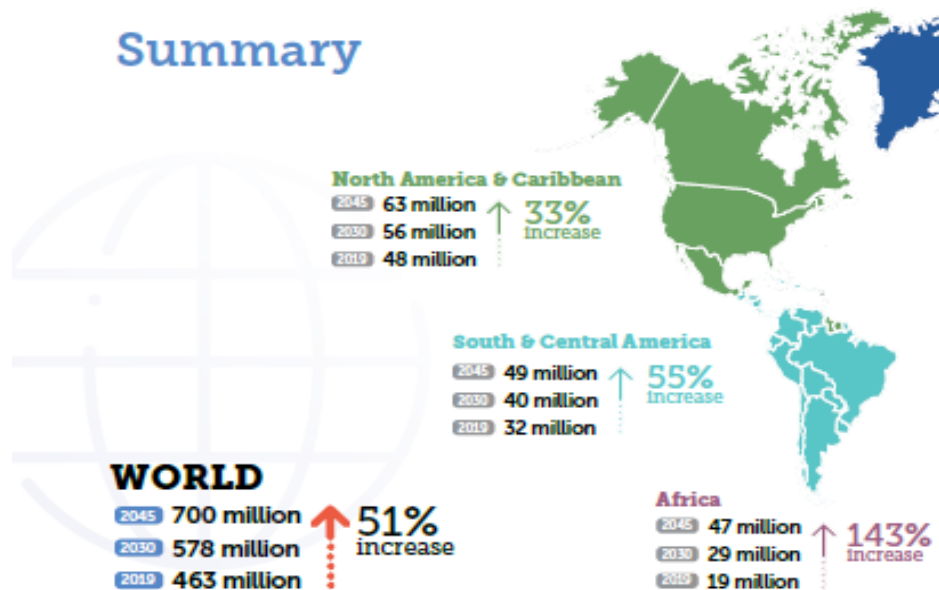
Svjetska zdravstvena organizacija dijabetes definira kao kroničnu, metaboličku bolest koju karakterizira povišena razina glukoze u krvi, što s vremenom dovodi do ozbiljnih oštećenja srca, krvnih žila, očiju, bubrega i živaca <sup>(1)</sup>. Oko 422 milijuna ljudi širom svijeta ima dijabetes, a 1,6 milijuna smrtnih slučajeva izravno se pripisuje dijabetesu svake godine <sup>(1)</sup>. Bolest je sama po sebi opasna te unatoč nefarmakološkim i farmakološkim mjerama i dalje je u porastu što posebice zbog pridruženih kardiovaskularnih komplikacija.



Slika 1: Projekcija broja oboljelih od dijabetesa regija i globalno (20-79 godina), 2019. godine

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

Nažalost sve je veći broj osoba sa šećernom bolešću što radi načina života i neadekvatnog ophođenja prema vlastitom organizmu, ali i radi same genetike, spoli i dobi kao nepromjenjivih čimbenika koji utječu na nastanak same bolesti.



Slika 2: Prevalencija šećerne bolesti

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

ŠB je česta u svakodnevnoj kliničkoj praksi i prepoznata kao ozbiljan je javnozdravstveni problem i izazov. Prema podjeli Američke dijabetološke asocijacije postoje 4 osnovne vrste šećerne bolesti <sup>(7)</sup>.

TABLICA 1: KLASIFIKACIJA ŠEĆERNE BOLESTI	
Tip bolesti	Obilježja
1. ŠB tip 1 a) autoimuni poremećaj b) idiopatski	Uzrokovan razaranjem $\beta$ - stanica gušterače i posljedičnim apsolutnim nedostatkom inzulina
2. ŠB tip 2	Uzrokovan inzulinskom rezistencijom i smanjenim lučenjem inzulina
3. Gestacijska ŠB	manifestiran ili otkriven prvi puta tijekom trudnoće (nastao radi hormonskih poremećaja)
4. Drugi specifični tipovi (tjeđe)	Uzrokovani drugim razlozima poput: genskim poremećajem $\beta$ – stanične funkcije (MODY), genskim poremećajem inzulinskog djelovanja, bolestima egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, novotvorina, CF, pankreatektomija), endokrinopatija (akromegalija, glukagonom, feokromocitom, Cushingov sy), lijekovima (glukokortikoidima, lijekovima za HIV / AIDS), kemikalijama, infekcija (najčešće CMV, rubeolom)

IZVOR: Klasifikacija šećerne bolesti Svjetske zdravstvene organizacije 2019. godine dostupno na

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Klinička slika ŠB je varijabilna, a ovisi i o tipu ŠB. Najučestaliji simptomi i znakovi hiperglikemije najlakše je zapamtiti po kratici 3P, a ona znači polidipsija-poliurija-polifagija<sup>(8)</sup>, ostali simptomi su prikazani na slici 3.



Slika 3: Simptomi šećerne bolesti

IZVOR: <https://edu.cooking-tour.eu/dijetoterapija-secerne-bolesti/>

Sumnja na šećernu bolest se pojavi kada nastanu gore navedeni znakovi i simptomi, u smislu djelomične ili potpuno razvijene kliničke slike te ćemo izvršiti potrebne laboratorijske nalaze za potvrdu ŠB. Nažalost ŠB se najčešće otkrije spontano odnosno slučajnim nalazom hiperglikemije ili se otkrije prilikom ciljnog probira rizičnih skupina.

**TABLICA 2: RIZIČNI ČIMBENCI NASTANKA DIJABETESA tipa 2**

1. BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (debljina) ili BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (prekomjerna tjelesna težina)
2. Nepravilna i neuravnotežena prehrana
3. Pozitivna obiteljska anamneza
4. Smanjena tjelesna aktivnost / sjedilački način života
5. Hipertenzija i povišena vrijednost kolesterola i triglicerida

IZVOR: Rizični faktori za nastanak ŠB tipa 2 (Tillotson i Boktor, 2019 )



U dolje priloženoj tablici 3 vidimo dijagnostičke kriterije za stanje dijabetesa od strane ADA.

<b>TABLICA 3: DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ŠEĆERNE BOLESTI; ADA 2020</b>	
1.	Klasični simptomi* hiperglikemije ili hiperglikemijske krize + koncentracija GUK** $\geq 11.1$ mmol/L *** (nasumično, slučajni uzorak tijekom dana bez obzira na proteklo vrijeme od posljednjeg obroka).
ILI	
2.	Koncentracija glukoze u krvi natašte $\geq 7.0$ mmol/L * (bez kalorijskog unosa najmanje 8 sati)
ILI	
3.	postprandijalna koncentracija glukoze tijekom OGTT-a **** $\geq 11.1$ mmol/L ***
ILI	
4.	HbA1c $\geq 6.5\%$ *****

\* simptomi šećerne bolesti – polidipsija, poliurija, neplanirani gubitak težine

\*\* GUK – glukoza u krvi

\*\*\* vrijednosti glukoze određene iz uzorka venske plazme

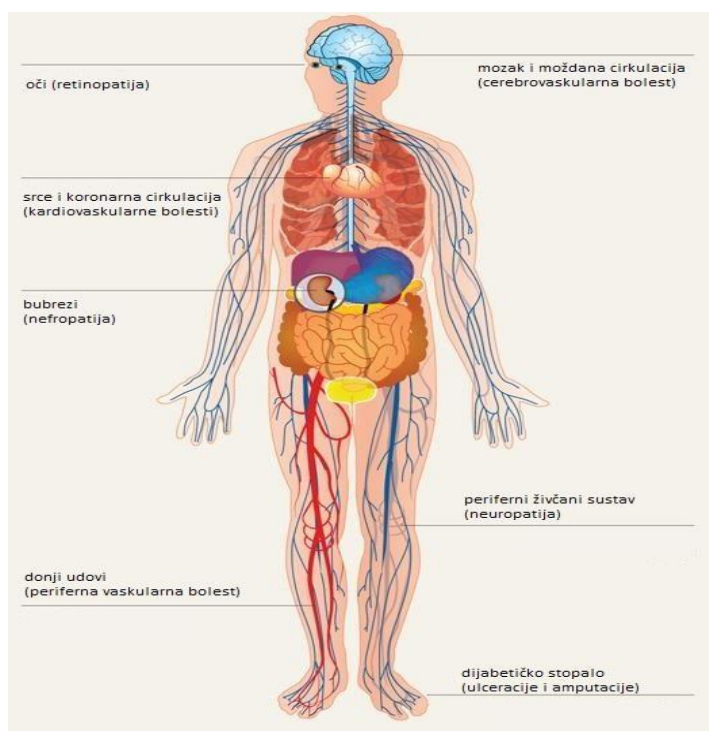
\*\*\*\* OGTT – oralni glukoza test tolerancije

\*\*\*\*\* HbA1c – glikolizirani hemoglobin

IZVOR: [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S14](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14)

#### 4. KRONIČNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest je kronična bolest te kao posljedica dugotrajne izloženosti organizma povišenoj razini šećera u krvi i krajnjih produkata glikacije nastaju brojne patofiziološke promjene uključujući promjene na endotelu velikih i malih krvnih žila, kroničnu upalu niskog stupnja, prokoagulatno stanje koje rezultiraju ubrzanom aterosklerozom i svim njenim manifestacijama. Nastanku kroničnih komplikacija doprinosi dugotrajno loša metabolička kontrola ŠB (hiperglikemija), hipertenzija, dislipidemija, debljina i duljina trajanja ŠB (stoga je bitno što ranije dijagnosticirati ŠB). U nastanku nekih kroničnih komplikacija ŠB ima udjela i genetska predispozicija. Kronične dijabetičke komplikacije su neposredno uzrokovane oštećenjem krvnih žila pa se prema njihovom lumenu dijele na bolesti malih krvnih žila (mikrovaskularne bolesti) i bolesti velikih krvnih (makrovaskularne bolesti) <sup>(2)</sup>. Na slici 4 su prikazane kronične komplikacije ŠB.



Slika 4: Komplikacije šećerne bolesti

IZVOR: IDF Diabetes Atlas 4th ed. 2009 dostupna na:

<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/21-atlas-4th-edition.html>

Bitno je napomenuti da osobe sa ŠB imaju 3-5 puta veći rizik za razvoj KVB i retinopatije. Prema istraživanjima životni vijek osobe sa šećernom bolešću je 6 godina kraći u odnosu na opću populaciju, ako je k tome osoba već preboljela infarkt miokarda ili ima utvrđenu neku drugu manifestaciju KV bolesti onda je životni vijek oboljelog kraći 12 godina <sup>(2)</sup>.

## 5. KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok smrtnosti i morbiditeta kod ŠB tipa 1 i 2 kako u svijetu tako i u RH <sup>(4)</sup>. Često se dogodi da su pri postavljanju dijagnoze ŠB tipa 2 već prisutne KV komplikacije pa je radi toga kod svih oboljelih prilikom odabira antihiperglikemika bitno procijeniti kardiovaskularni rizik <sup>(10)</sup>. Najčešći su uzrok smrti u osoba s dijabetesom odnosno one su fatalna komplikacija dijabetesa, a ako je šećerna bolest kombinirana sa manifestacijama KVB, poput infarkta miokarda ili moždanog udara stopa smrtnosti se gotovo udvostručuje vodeći do procijenjene redukcije životnog vijeka od  $\approx 12$  godina <sup>(4)</sup>. Omjer opasnosti od smrti od KVB u dijabetičara je 2,32 u usporedbi s nedijabetičarima. S obzirom na zabrinjavajuću epidemiju pretilosti i ŠB tipa 2 suzbijanje rizika za KVB je od ključne važnosti za dugoročno zdravlje i kvalitetu života u cijelom svijetu <sup>(4)</sup>. Višak unosa soli, pušenje cigareta, tjelesna neaktivnost, konzumacija hrane neadekvatne nutritivne vrijednosti, višak tjelesne težine, nekontrolirani visok tlak, dislipidemija, niz konstitucijskih čimbenika poput dobi, spola i genetike dovodi do ateroskleroze, a udruženi s dijabetesom ubrzavaju nastanak KVB. Stoga i jesu najčešće komplikacije ŠB kardiovaskularne bolesti koje su odgovorne za 50% smrtnosti osoba oboljelih od ŠB, a ujedno su odgovorne za skraćivanje života. KV komplikacije se kod osoba sa ŠB jave i do 15 godina ranije nego kod nedijabetičara <sup>(19)</sup>. Procjenjuje se da 80% ljudi oboljelih od šećerne bolesti boluje od kardiovaskularne bolesti, a svako povećanje HbA1c za 1% povećava 10-godišnji rizik smrti od kardiovaskularnih komplikacija <sup>(3)</sup>.

<b>TABLICA 4: PODJELA KRONIČNIH VASKULARNIH KOMPLIKACIJA ŠEĆERNE BOLESTI</b>	
<b>MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE</b> ( bolesti mikroangiopatije)	<b>MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE</b> ( bolesti makroangiopatije)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. RETINOPATIJA</li> <li>2. NEFROPATIJA</li> <li>3. NEUROPATIJA</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. KORONARNA BOLEST</li> <li>2. CEREBROVASKULARNA BOLEST</li> <li>3. PERIFERNA VASKUARNA BOLEST</li> </ol>

Kliničke manifestacije koronarne bolesti srca su akutni infarkt, ishemijska bolest srca (IBS), angina pectoris, iznenadna srčana smrt, nijema ishemija, srčane aritmije <sup>(4)</sup>. Cerebrovaskularna bolest se sastoji od MU (pripadaju mu intracerebralno krvarenje, ishemijski moždani udar, moždana arterijska bolest) te periferna vaskularna bolest.

Da bi se odgodile ili spriječile komplikacije dijabetesa vrlo je bitno održavati razinu glukoze unutar ciljnih vrijednosti, kao i LDL, HDL kolesterola te triglicerida u krvi, nadalje postići i održavati ciljne vrijednosti krvnog tlaka te tjelesnu težinu unutar normalnog indeksa tjelesne mase. Važno je znati da što ŠB dulje traje veća je mogućnost za razvoj komplikacija. One najčešće su upravo one koje su nastale kao posljedica oštećenja manjih krvnih žila u oku (retinopatija) ili oštećenjem krvnih žila na drugim organima poput mozga, srca, bubrega, žila na periferiji te na taj način mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara, zatajenja bubrega ili dijabetičkog stopala. Stoga je najbitnije bolje regulirati šećernu bolest jer se na taj način može smanjiti mogućnost nastanka razvoja komplikacija <sup>(9)</sup>.

## 5.1. Mehanizam nastanka

Patofiziološki mehanizmi odgovorni za promjene u osoba sa šećernom bolesti višestruki su i složeni. Uključuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju, hiperinzulinemiju, povećanu koncentraciju slobodnih masnih kiselina, dislipidemiju i, često prisutnu, arterijsku hipertenziju. Metabolički poremećaji dovode do endotelne disfunkcije, vazokonstrikcije, upalne reakcije i protrombotičkog stanja te konačno do ateroskleroze i njezinih kliničkih manifestacija <sup>(10)</sup>. Aterosklerotska kardiovaskularna bolest je i dalje glavni uzrok smrti i invalidnosti među bolesnicima sa šećernom bolešću, posebno u onih sa ŠB tipom 2. Otprilike dvije trećine smrti u osoba sa ŠB su posljedica kardiovaskularne bolesti od kojih je  $\approx 40\%$  IBS, 15% su ostali oblici koronarne bolesti od kojih  $\approx 10\%$  čini kongestivno zatajenje srca i MU. Uznapredovala ateroskleroza se upravo manifestira kao KBS, MU, PVB i zatajivanje srca. Iako brojni procesi mogu pridonijeti nastanku aterosklerotske kardiovaskularne bolesti kod osoba sa ŠB najbitniji su inzulinska rezistencija, endotelna disfunkcija, kronična upala niskog stupnja, hiperkoagulabilno stanje i ubrzana ateroskleroza <sup>(11)</sup>.

**Inzulinska rezistencija** je snažno povezana sa KV rizikom jer osobe sa inzulinskom rezistencijom imaju višu stopu hipertenzije, dislipidemije i oslabljene tolerancije na glukozu, koji doprinose razvoju, napredovanju i složenosti ateroskleroze te potiču razvoj i napredovanje proupalnog stanja. Vaskularna rezistencija na inzulini doprinosi razvoju aterosklerotskog plaka. Kompenzacijska hiperinzulinemija prekomjerno stimulira i promiče razvoj ili napredovanje ateroskleroze na način da selektivno povećava ekspresiju receptora za inzulini u vaskularnim endotelnim stanicama. Nadalje, poremećaj inzulinske signalizacije ometa aktivaciju endotelne sintetaze dušikova oksida (NO) u endotelnim stanicama i stvaranje NO s rezultirajućom endotelnom disfunkcijom. Inzulinska rezistencija je usko povezana s kroničnom upalom niskog stupnja u visceralnom masnom tkivu i pojačanim otpuštanjem slobodnih masnih kiselina što sve zajedno rezultira razvojem kardiometaboličkih poremećaja. Cilj liječenja ŠB

je istovremeno liječiti hiperglikemiju i smanjiti preostali srčani rizik. Jedina dva antihiperglikemika koja djeluju na smanjenje inzulinske rezistencije su metformin kao lijek prvog izbora u liječenju ŠB tip 2 te tiazolidindioni. Klinička ispitivanja kardiovaskularnih ishoda (Proactive studija) su pokazala da se primjenom pioglitazona smanjuje MU ili IM za 24%, a posebno se učinkovitim pokazao u sekundarnoj prevenciji moždanog udara kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2.

**Endotelna disfunkcija** je jedna od temeljnih značajki u podlozi razvoja KV komplikacija šećerne bolesti. Već kratko izlaganje endotela visokoj razini glukoze smanjuje bioraspoloživost NO. Endotelna disfunkcija može biti neovisni pokazatelj rizika za kardiovaskularne komplikacije. Disfunkcionalni endotel potiče adheziju leukocita i trombocita, trombozu i upalu. Inzulin stimulira endotelnu NO-sintetazu te proizvodnja NO u endotelnim stanicama, međutim u stanju inzulinske rezistencije aktivnost endotelne NO sintetaze je smanjena, a posljedično tome i proizvodnja NO, čime se promiče endotelna disfunkcija. Proizvodnja vazokonstriktora endotelina 1 i angiotenzina 2 povećana je u prisutnosti kompenzacijske hiperinzulinemije i pridonose daljnjoj endotelnoj disfunkciji i hipertenziji.

**Kronična upala niskog stupnja** ima bitnu ulogu u samom mehanizmu nastanka KV komplikacija ŠB. Kod pretilosti su povećani markeri upale te su udruženi s metaboličkim sindromom. C-reaktivni protein, marker upale, povećava kardiovaskularni rizika i jedna je od bitnih komponenti. Unutar aterosklerotskog plaka dolazi do nakupljanje lipida, ali i promotora upale kao što su monociti i NK stanice koji migriraju u vaskularni subendotelni sloj. Ubrzo se monociti diferenciraju u makrofage ili dendritičke stanice te aktivirani makrofagi olakšavaju prodiranje nativnih i oksidiranih lipoproteina niske gustoće, tvoreći pjenaste stanice koje zajedno s ostale upalnim stanicama povećavaju proizvodnju kemokina i citokina posebice proupalnih kao što su IL-6 i TNF-alfa. Ovi mehanizmi omogućavaju napredovanje aterosklerotske lezije. Upravo metotreksat u malim dozama smanjuje broj kardiovaskularnih

dogadaja za  $\geq 20\%$  u bolesnika s reumatoidnim artritismom ili psorijatičkim artritismom što se tumači upravo njegovim protuupalnim djelovanjem.

**Hiperkoagulabilnost.** Hiperglikemija rezultira povišenom cirkulacijom aktivnošću prokoagulatora tkivnog faktora i drugih protrombotskih proteina. Pacijenti sa ŠB više su trombogeni i imaju povišene koncentracije plazminogena, antigen inhibitora-1, von Willebrand faktora i fibrinogena, a stanje se dodatno pogoršava lošom kontrolom glikemije. Veće koncentracije faktora koagulacije (II, V, VII, VIII, X) i niži antikoagulant (protein C) također su povezani s visokom koncentracijom glukoze u krvi. Navedeni protombotski poremećaji doprinose aterotrombozi kod ŠB.

**Ateroskleroza.** Šećerna bolest je stanje ubrzane ateroskleroze te do pojave njezinih najpogubnijih manifestacija kao što su AKS, IM i MU u osoba sa ŠB dolazi puno ranije nego u općoj populaciji <sup>(12)</sup>. Aterogeni učinci su pojačani u osoba s dugotrajnom lošom metaboličkom kontrolom koja pored hiperglikemije, uključuje i hipertenziju, dislipidemiju i debljinu.

## 5.2. Podjela

Kardiovaskularne bolesti kao posljedica ŠB možemo podijeliti na koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest i bolest perifernih arterija. **KORONARNA BOLEST SRCA** je najčešći oblik KVB te je znatno učestalija pojava kod osoba sa ŠB nego bez nje. Kliničke manifestacije koronarne bolesti srca su akutni infarkt, ishemijska bolest srca (IBS), angina pectoris, iznenadna srčana smrt, nijema ishemija, srčane aritmije <sup>(13)</sup>. Patogeneza KBS je vrlo složena, no brojna su istraživanja potvrdila da je ateroskleroza rezultat čitavog niza patofizioloških mehanizama. Inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, povišena koncentracija slobodnih MK, hiperlipidemija, HT i metabolički sindrom dovode do narušavanja funkcije endotela, konstrikcije krvnih žila, upale i protrombotičkih stanja koja



konačno vode do ateroskleroze i njezine kliničke prezentacije <sup>(14)</sup> Klinička slika KBS ovisi o kojoj se kliničkoj manifestaciji radi stoga ću pokušati kroz sljedećih nekoliko stranica pokušati opisati razliku. **Akutni infarkt miokarda** je 2-3 puta češći kod osoba sa ŠB nego kod nedijabetičara te im je prognoza lošija, posebice kod žena. Simptomi su manje specifični i često se javlja bez popratnih bolova. Kod dijabetičara su infarkti često bezbolni radi autonomne dijabetičke neuropatije, stoga umjesto boli u prsima oni osjećaju gušenje i slabost, a neki se hladno preznojavaju, imaju mučninu i povraćanje. Nastaju tijekom noći radi nestanka normalne kardiovaskularne regulacije, dok se kod nedijabetičara IM pojavljuje najčešće u ranim jutarnjim satima. Važno je uočiti da osobe sa ŠB koje nikada nisu imale IM imaju jednaku sklonost ka ponovnom IM i drugom neželjenom KV događaju kao nedijabetičari koji su ranije preboljeli IM <sup>(14)</sup>. Tiha ishemija doprinosi većim stopama IM kod osoba sa ŠB <sup>(15)</sup>. **Ishemijska bolest srca** je česta bolest, posebice kod osoba sa ŠB. Šećerna bolest je neovisan faktor rizika za smrtnost kod osoba sa ŠB koje su hospitalizirane sa zatajivanjem srca. Zatajivanje srca povezano sa ŠB se može očitovati dijastoličkom disfunkcijom, sistoličkom disfunkcijom ili oboje. Upravo to dovodi do povećane potrebe miokarda za kisikom pa kako je smanjena oksigenacija dolazi do ishemije koja može pogoršati dijastoličku disfunkciju <sup>(12)</sup>. Spoj ŠB i zatajenja srca ima lošu prognozu. Osim uobičajene terapije koja obuhvaća primjenu diuretika, ACE- inhibitora i beta – blokatora, važnu ulogu imaju i antihiperlipidemiци koji smanjuju rizik hospitalizacije radi zatajivanja srca, a to su SGLT2 inhibitori <sup>(14)</sup>. **Angina pectoris** je stanje u kojem dolazi do nelagode i pritiska u prsnoj koži, a posljedica je prolazne ishemije. To je klinički sindrom koji je karakteriziran paroksizmalnim pojavljivanjem boli koja je izazvana prolaznom ishemijom miokarda u određenim provokativnim situacijama poput napora, uzbuđenja, izlaganja hladnoći, nakon obilnog obroka i slično. Postoje 4 vrste angine pectoris: stabilna, nestabilna, Prinzmetalova i mikrovaskularna <sup>(14)</sup>. Nestabilnu još dijelimo na inicijalnu, progresivnu i dekubitalnu. Razlikuju se u kliničkoj slici i ostalim slikovnim pretragama. Glavne

razlike su što stabilna angina ne mijenja osobine u posljednja 2 mjeseca. Dijagnoza se postavlja uz pomoć kliničke slike, EKG-a, ili drugim slikovnim metodama za prilaz miokarda<sup>(14)</sup>.

**Iznendana srčana smrt** je povećana kod osoba s ŠB u usporedbi s osobama koje nemaju dijabetes. Faktori koji povećavaju incidenciju iznenadne srčane smrti kod dijabetičara su mikrovaskularne komplikacije i dijabetička bolest bubrega. Također vrlo je bito naglasiti da je rizik kod osoba sa ŠB od nagle srčane smrti jednak što tiče dobih granica, no što se tiče spola češći je kod žena<sup>(14)</sup>. **Nijema ishemija** je česta kod osoba sa ŠB i simptomatski evidentna u naprednim stadijima ŠB. Klinički se prezentira poput kratkoće daha, intolerancije napora ili dubokog zamora. Na taj se način prolongira liječenje akutnih koronarnih događaja te otežava paćenje antiishemijskog učinka kao i je li se restenozna dogodila poslije koronarna intervencije. U oko 10-20- % osoba sa ŠB se javi nijema ishemija miokarda za razliku od opće populacije u kojoj se pojavljuje 1-4 %<sup>(14)</sup>. Nijema ishemija miokarda nastaje kao posljedica autonomne denervacije srca i to na nekoliko načina:

1. Osobe sa ŠB sklonije su tahikardiji u mirovanju te manjoj promjenjivosti srčanog ritma tokom dana nego osobe koje nemaju ŠB, a upravo to dovodi do bespotrebne potrošnje kisika u miokardu u situaciji sa smanjenom nutritivnom opskrbljenošću.
2. Kod osoba sa ŠB i oštećenjem simpatikusa dilatacijski sustav koronarnih žila je oštećen što dovodi do smanjenog protoka krvi kroz koronarne krvne žile.
3. Pri sniženom tlaku dolazi do smanjenog perfuzijskog protoka.
4. Osobama sa ŠB je također oštećena vaskularna dinamika te je poremećena kontrola stvaranja i provođenja električnog impulsa u srca.

**Srčane aritmije** se često javljaju kod osoba sa ŠB. Najčešća aritmija je FA te je ujedno najvažniji faktor za razvoj MU. Incidencija u sveukupnoj populaciji odraslih je 0,4 % te se povećava sa starenjem. U osoba sa ŠB ova aritmija je puno češća, s pojavnošću i do 13%. Antikoagulantna terapija se preporuča kod svih pacijenata koji imaju ŠB i 1 ili više umjerenih

rizičnih čimbenika kao što su povišen krvni tlak, osobe starije od 75 godina, zatajenje srca, EF < 35% <sup>(14)</sup>. **Dijabetička kardiomiopatija** je progresivna bolest koja započinje suptilnim i ranim obilježjima oslabljene dijastoličke disfunkcije sa ili bez ventrikularna hipertrofije. Zato je dijastolička disfunkcija značajka dijabetičke KMP sa dijastoličkom disfunkcijom završnog stadija progresivne bolesti. U početku su prisutne i KMP i dijastolička disfunkcija s restriktivnim fenotipom poput zatajivanja srca sa očuvanom ejekcijskom frakcijom. No dijabetička KMP se može pojaviti sa sistoličkom disfunkcijom proširenog fenotipa poput zatajivanja srca sa smanjenom EF. Osobe sa ŠB sklonije su idiopatskim dilatiranim KMP <sup>(11)</sup>.

**CEREBROVASKULARNA BOLEST** je dugotrajni uzrok pobola i smrtnosti kod osoba sa ŠB tipa 1 i tipa 2 <sup>(14)</sup>. U cerebrovaskularne bolesti koje se jave kao komplikacija ŠB pripadaju MU, TIA i stenoza karotidne arterije. **Moždani udar** posebice ishemijski se često pojavljuje kod osoba sa ŠB. ŠB je nezavisni čimbenik rizik za ishemijski MU stoga su i ljudi sa ŠB skloniji MU, i to 2.5 – 4.1 puta muškarci, a žene 3,6 – 5.8 puta <sup>(14)</sup>. ŠB je jedan od istaknutih čimbenika rizika za ishemijski MU dok su podatci za hemoragijski proturječni. Znatno je veći mortalitet, neurološki ishod je znatno lošiji, a i invaliditet teži kod pojave MU u osoba koje imaju ŠB. Simptomi MU su poznati pod kraticom FAST : Face (lice) - iskrivljenost lica u jednu stranu stoga se osoba ne može normalno nasmiješiti; ARMS (ruke) – osoba nemože odignuti obje ruke i držati ih u tom položaju; SPEECH (govor) – osobe imaju nerazgovjetan govor; TIME (vrijeme) – potrebno je što prije intervenirati <sup>(16)</sup>. **Tranzitorna ishemijska ataka ili mini MU** je sinonim za manji MU u kojem simptomi traju manje od 24 sata, krvna žila u mozgu biva stenozirana, no stenoza je prolazna. TIA je glavni znak upozorenja za MU <sup>(16)</sup>. **Stenoza karotidne arterije** je suženje navedene krvne žile. Dijagnosticira se dopler ultrazvukom karotida, CT-om, angiografijom ili MR-om. Postupak liječenja ovisi o stupnju stenozе: ako je < 50% potrebno je nastaviti farmakološko liječenje, ako je stenoza 50-69 % uz farmakološko liječenje treba se razmotriti i revaskularizacija, a ako je stenoza > 70% revaskularizacija se

preporučuje. Također terapija ovisi o prisutnosti simptoma: ako pacijent nema simptome TIA-e ili MU, a prisutna je stenoza < 60% farmakološko liječenje je najbolja opcija, ako je stenoza u asiptomatskih pacijenta između 60-99% zahtjeva se uz farmakološko liječenje i revaskularizacija uz uvjet da je očekivano trajanje života duže od 5 godina. Potpuno okludiranu krvnu žilu moguće je liječiti samo kirurški <sup>(3)</sup>. Šećerna bolest se manifestira kao **PERIFERNA VASKULARNA BOLEST** sa djelomičnom i/ili potpuno okludiranom arterijom na donjim ekstremitetima (intermitentna klaudikacija ili gangrena) i kao dijabetičko stopalo. PVB najčešće zahvaća manje i srednja arterije nogu poput arterija potkoljenice i stopala (peronealne, tibijalne i arterije digitalis), a zahvaća više segmenata iste arterije te je obostrana. Najčešći netraumatski uzrok amputacije udova je upravo ishemija u sklopu komplikacija šećerne bolesti <sup>(14)</sup>. Simptomi su netipični i nejasni poput umora nogu i otežanog hoda u normalnom ritmu, nedostatak rasta dlaka ili prisustnost rana koje ne zacijeljuju <sup>(14)</sup>. Zlatni standard za dijagnozu PVB jest ABI (*Ankle-Brachial Index*), a odnosi se na omjer sistoličkog tlaka na nogama i rukama <sup>(3)</sup>, odnosno omjer između arterijskog tlaka na razini gležnja i u brahijalnoj arteriji. Index mora biti iznad 0.9, index ispod 0.5 ili tlak <50 mmHg indiciraju na teško oštećenje cirkulacije u stopalima. Ako se sugerira kirurška intervencija potrebno je učiniti arterijsku angiografiju <sup>(14)</sup>. Osobe sa ŠB imaju 2-4 puta veću incidenciju PVB <sup>(14)</sup>. **Intermitentna klaudikacija** se prezentira kao bol, utrnutost i grč u potkoljenici i stopalu tokom hoda upravo radi suženja krvnih žila donjih ekstremiteta. Znakovi PVB su bol i šepanje kojem prethodi hladnoća, utrnulost i umor. Često se u početku tegobe poput grča javljaju samo pri većem naporu (hod uzbrdo, uz stepenice i pri brzom hodanju) i privremene su, a kasnije nastaju i pri hodu na ravnom terenu i sporom hodu. Pacijet uvijek mora zastati da se odmori, a ako je grč jak pacijet često čučne da rastereti nogu. Kada se mišić u potpunosti odmori pacijent se može dalje kretati do sljedećeg nastupa grča. Kako se tijekom trajanja bolesti lumen krvne žile sve više sužava tako se i smanjuje broj koraka i brzina kojom pacijent hoda. Određuje se tzv. hodna pruga odnosno dužina prijeđenog

puta do pojave simptoma i znakova. Pacijent dolazi do stanja kada se bolovi pojavljuju i u mirovanju što nam ukazuje na uznapredovalost ateroskleroze noge. Stoga smo IK podijelili na 5 stadija: asimptomastki, blagi stadiji IK (pacijent može preći > 200 metara bez pristurnosti klaudikacije), umjereno teški stadiji (pacijent ne može prijeći 200 metara, a da se ne pojavi klaudikacija), teški stadiji (bol se javlja u mirovanju) i trofična ulceracija ili gangrena. **Gangrena** nastaje zbog oštećenja cirkulacije, smanjenog odgovora neutrofila u ŠB, kao i neuropatskih promjena, sklonosti mikroozljedama stopala i infekcijama koje rezultiraju ulkusima i amputacijama <sup>(3)</sup>. Dolazi do potpunog zatvaranja lumena arterija stopala te dio tkiva ostaje bez krvi odnosno bez kisika te odumire. Znakovi gangrene stopala su jaki sijećući bolovi u stopalima, najčešće u jednom ili dva prsta. U početku su bolovi stalni i nepodnošljivi pa se teško umanjuju i jakim analgeticima, a koža stopala na mjestu gangrene je crne boje te poprima izgled ugljena.

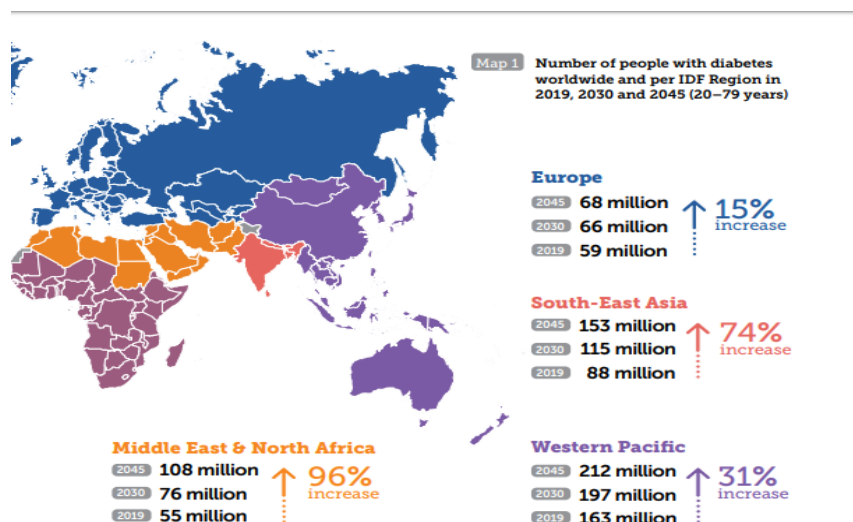
### 5.3. Prevalencija

Osobe sa ŠB čine 8.8% svjetske populacije, odnosno 415 milijuna, a IDF predviđa da će se do 2040. godine broj osoba sa ŠB povećati na 642 milijuna <sup>(13)</sup>. ŠB tipa 2 smanjuje očekivani životni vijek za čak 10 godina, a glavni uzrok smrti upravo je KVB <sup>(13)</sup>. Pacijenti sa ŠB tipa 2 imaju 10% veći rizik za KBS, 53% veći rizik za IM, 58% za MU i 112% povećan rizik za zatajenje srca <sup>(13)</sup>.

Kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti su, kako u svijetu tako i u RH, vodeći uzrok smrtnosti i invalidnosti <sup>(4)</sup>, a rasprostranjenost KVB raste s dobi <sup>(13)</sup>. Stoga je ŠB tipa 2 značajan faktor rizika za KVB i njegove posljedice <sup>(13)</sup>.

Osobe starije životne dobi (> 65 god), osobe sa pretilošću ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) te one muškog spola su sklonije obolijevanju od svih kardiovaskularnih komplikacija u sklopu ŠB u svim segmentima osim u KVB gdje oba spola podjednako obolijevaju odnosno prevalencija im je

otprilike 27%<sup>(13)</sup>. KVB su odgovorne za 50.3% smrtnosti kod bolesnika sa ŠB tipa 2 <sup>(13)</sup>. Povećana je usredotočenost na adekvatno liječenje pacijenata sa KVB i ŠB 2 da bi se smanjila prevalencija pobola.



Slika 5: Broj pacijenata oboljelih od šećerne bolesti širom svijeta i po regijama, u 2019. godini, 2030. godini i 2045. godini.

IZVOR: IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019 dostupan na <https://diabetesatlas.org/en/resources/>

Starije osobe su sklonije KBS, MU i zatajivanju srca nego osoba mlađe dobi. Pretilost je također neovisan rizik za KVB, ali i koronarnu arterijsku bolest, aterosklerozu i srčanu smrt. Udruženost prekomjerne težine i pretilosti su česte kod ŠB tipa 2 s visokim kardiovaskularnim rizikom, a visoki BMI i povećan opseg struka su glavni kardiometabolički čimbenici poput arterijske hipertenzije i povišenog LDL-a. Prisustnost gonadnih steroida, ponajviše estrogena, djeluje zaštitnički. Iz toga razloga je i sam MU / TIA kod žena imaju manju učestalost nego kod osoba muškog spola. Kontradiktorno je samo po sebi, no iako je pretilost jedan od rizičnih čimbenika za KVB, smrtnost u bolesnika sa zatajivanjem srca je manja kod pretilih što se naziva paradoks debljine i dijelom se objašnjava povećanom razinom estrogena. Pretilost je korisna za preživljenje bolesnika sa zatajivanjem srca koji nisu imali komorbiditete poput

dijabetesa, ali u bolesnika koji su istodobno imali ŠB i pretilost, navedeni paradoks nije dokazan <sup>(13)</sup>.

#### 5.4. Probir

S obzirom da ozbiljnost kardiovaskularnih komplikacija koje se pojavljuju kod osoba sa ŠB potrebno je učiniti probir na iste. Najbitnije od svega je kvalitetna anamneza koja nam može ukazivati na mogućnost nastanka KV komplikacija, pozitivna obiteljka anamneza, osobe sa ŠB ili preboljelim MU ili IM. Potrebno je izmjeriti krvni tlak prilikom svakog posjeta u ordinaciju te učinak terapije za istu, proslijediti pacijenta oftalmologu radi pregleda fundusa odnosno isključiti nastanak promjena na mrežnici, pri svakom dolasku pacijenta u ordinaciju izvršiti pregled stopala te u slučaju progresije i nastanka oštećenja proslijediti na daljnju skrb. Također vrlo je bitno procijeniti rizik od amputacije donjih ekstremiteta barem jednom godišnje (procijeniti kvalitetu i prisutnost pulsa stopala, procijeniti postojanje neuropatije, prisutnost ulkusa) te odrediti albuminuriju kao važan pokazatelj ne samo promjena u sklopu dijabetične bolesti bubrega već i cjelokupnog endotela.

Kombiniranjem primjene karotidnog ultrazvuka i ultrazvuka krvnih žila donjih ekstremiteta može biti korisno za identifikaciju pacijenata koji imaju ŠB tipa 2 sa velikim rizikom od KVB jer se na taj način detektiraju aterosklerotske promjene koje ako su prisutne nalažu intenziviranje terapijskih mjera i potrebu za dodatnom obradom (EKG, test opterećenja i koronarografija) s ciljem pravodobne detekcije promjena na koronarnim krvnim žilama <sup>(13)</sup>. S obzirom da su rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih komplikacija ŠB pretilost, hipertenzija i dislipidemija upravo bi osobe s navedenim karakteristikama trebale biti jedna od ciljnih skupina za probir.

## 5.5. Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih komplikacija ŠB su pretilost, hipertenzija i dislipidemija. **Pretilost** je učestala kod osoba sa ŠB tipa 2, a povezana je s povećanim rizikom od KVB, utvrđena je kao neovisan čimbenik rizika za KVB <sup>(13)</sup>. Mehanizam koji povezuje pretilost, ŠB i KVB je upala niskog stupnja povezana s pojačanom aktivnošću visceralnog masnog tkiva kao izvorom brojnih proupalnih adipokina i slobodnih masnih kiselina kao temelje značajke metaboličkog sindroma. **Hipertenzija** je vrlo česta kod osoba sa ŠB tipa 1 i 2, a usko je povezana sa razvojem dijabetičke nefropatije. Hiperglikemija, upala i visok krvni tlak djeluju nepovoljno na glomerule. U samim glomerulirama se događaju promjene poput hijaluronske arterioskleroze (posebice eferentnih arteriola) što narušava građu glomerula odnosno bubrega te time i njegovu funkciju (dovodi do mikroalbuminurije s kompenzacijskim aktiviranjem renin-angiotenzinskog sustava (RAAS)). Kronična aktivacija RAAS-a često napreduje do hipertenzije, stvaranja dodatnog stresa na glomerule i uzrokuje dodatno oštećenje nefrona bolesnika s dijabetesom. Ako DN ostane neliječena može napredovati do nefrotskog sindroma koji je karakteriziran proteinurijom, hiperkoagulabilnim stanjem (zbog gubitka antitrombina 3) i hiperlipidemijom, a može doprinijeti povećanom riziku od KVB kod dijabetičara sa bubrežnom disfunkcijom. Pacijenti sa ŠB su skloni nastanku **dislipidemije**. Dolazi do pojačanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina (SMK) u masnim stanicama otpornim na inzulin te upravo povišene SMK narušavaju inzulinsku rezistenciju i uzrokuju subkliničku upalu sa pankreatičnom disfunkcijom beta stanica. Visoka razina SMK potiče proizvodnju TG, što zauzvrat potiče lučenje apolipoproteina B (ApoB) i VLDL kolesterol. Visoka razina ApoB i VLDL su povezani s povećanim rizikom od KVB <sup>(11)</sup>. Pored visokog ApoB i VLDL, hiperinzulinemija je povezana i sa sniženom razinom lipoproteina niske gustoće (HDL). Hiperglikemija može imati negativni utjecaj na lipoproteine (posebno LDL i VLDL) kroz povećanu glikozilaciju i oksidaciju, čime se smanjuje vaskularna sukladnost i olakšava



razvoj agresivne ateroskleroze. Povišen cirkulirajući TG, pojačana stimulacija ApoB i VLDL kolesterola, snižene razine HDL-lipoproteina pridonose visokoj prevalenciji KVB-a kod dijabetičara. Promjene lipida se opažaju kod osoba otpornih na inzulin s normalnom tolerancijom glukoze i kod osoba s metaboličkim sindromom nekoliko godina prije dijagnoze šećerne bolesti <sup>(11)</sup>. Inzulin suzbija lipolizu i regulira razinu SMK koje su supstrati za skupljanje VLDL i stvaranje kolesterola. U jetri inzulin posreduje prijenos triglicerida u ApoB i regulira aktivnost lipoprotein lipaze za oslobađanje VLDL kolesterola. Aktivnost lipoprotein lipaze može se poremetiti povećanom cirkulacijom bez cirkulacije SMK i ometa jetreni unos lipoproteina bogatih trigliceridima te je i sam inhibiran inzulinom. Dakle, u inzulinsko rezistentnom stanju, hipertrigliceridemija može biti posljedica povišenih SMK i smanjene razgradnje apoB što dovodi do prekomjerne proizvodnje VLDL kolesterola i slabije aktivnosti lipoprotein lipaze.

Važno je znati da što ŠB dulje traje veća je mogućnost za razvoj komplikacija. Višak unosa soli, nezdrav način života pušenje cigareta, tjelesna neaktivnost, nepravilna prehrana odnosno konzumacija hrane neadekvatne nutritivne vrijednosti, višak tjelesne težine, nekontrolirani visok tlak, dislipidemija, niz konstitucijskih čimbenika poput dobi, spola i genetike dovode do ateroskleroze, a udruženi s dijabetesom ubrzavaju nastanak KVB. Dijeta, vježbanje i uporaba lijekova može odgoditi pojavu ŠB tipa 2, a time i KV komplikacije, također vrlo je bitno spriječiti komplikacije ŠB na način da se liječi hiperglikemiju, arterijsku hipertenziju, dislipidemiju i albuminuriju <sup>(12)</sup>.

### 5.7. Liječenje

Troškovi liječenja kardiovaskularnih komplikacija ŠB su znatno veći nego troškovi vezani uz lijekove za kontrolu glikemije <sup>(15)</sup>. Stoga je od izuzetne važnosti i s ekonomskog aspekta uložiti dodatne napore u postizanje ciljnih ishoda liječenja ne samo glikemije već i pretilosti,

hipertenzije i dislipidemije. Trenutne preporuke za liječenje osoba sa ŠB stavljaju poseban naglasak na pomno nadgledanje i kontrolu razine glikemije u nastojanju da poboljšaju srčane ishode, ali i na primjenu onih lijekova koji dodatnim mehanizmima povrh utjecaja na razinu glukoze u krvi doprinose smanjenju rizika za neželjne kardiovaskularne događaje. Razina glikemije koja bi trebala biti ciljna za osobe s dijabetesom nije ista za svih sukladno načelu individualnog pristupa u liječenju, a koja uzima u obzir dob, trajanje dijabetesa, pridružene komplikacije i komorbiditete. Također postoje i određena razmoilaženja u stajalištima relevantnih stručnih društava pa tako ADA ima za cilj  $HbA1c \leq 6,5\%$ , dok AHA ima za cilj  $HbA1c < 7\%$  u svrhu smanjenja rizika od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Osim toga AHA također daje svoju preporuku da je prikladno da  $HbA1c > 7\%$  može biti cilj za pacijente s teškom hipoglikemijom, ograničenim životnim vijekom, uznapredovalim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama te opsežnim popratnim bolestima ili za one koji imaju dugogodišnji dijabetes. Vrijednost  $HbA1c$  bi trebala biti niža od  $7\%$  kod bolesnika s kratkotrajnim dijabetesom, dugo očekivanim životnim vijekom i kod osoba koje nemaju KVB. Smjernice ukazuju na raspon ciljanog  $HbA1c$  od  $< 7\%$  do  $< 9\%$ , ovisno o pacijentovom zdravstvenom stanju, komorbidnim stanjima, očekivanom životnom vijeku i riziku od hipoglikemije te trajanju dijabetesa. Liječenje **pretilosti** je jedna od bitnih stvari s obzirom da povišeni BMI ima učinka i na arterijski tlak, vrijednosti lipida i sveukupni KV rizik. Stoga posebnu važnost imaju antihiperglikemici koji osim regulacije glikemije imaju popratni učinak na redukciju tjelesne mase. U tom kontekstu sve je više raširena metabolička odnosno barijatrijska kirurgija kao najučinkovitiji način liječenja debljine posebno za kategorije pacijenata s morbidnom debljinom. Ipak uvijek iznova treba naglašavati važnost temeljnih principa liječenja debljine, ali i šećerne bolesti, a to su uravnotežena prehrana i redovita tjelesna aktivnost. **Liječenje arterijske hipertenzije** pospješuje kontrolu nad mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama dijabetesa. Željeni tlak kod osoba u

dobi od 18 do 60 godina je <130/80 mmHg, a za starije od 60 godina se tolerira do 140/90 mmHg. U liječenju prednost dajemo ACE – inhibitorima ili ARB-ovima zbog njihovog dodatnog renoprotektivnog učinka uključujući smanjenje albuminurije. Sukladno najnovijim smjernicama često u fiksnoj kombinaciji s tiazidskim diuretikom ili blokatorom Ca kanala. Liječenje **dislipidemije** je izuzetno bitna komponenta sveobuhvatnog pristupa osobi sa ŠB, ali ujedno i najviše zanemarena, dijelom i zbog negativne, ali sasvim neopravdane percepcije u javnosti kada su u pitanju statini. Doza statina ovisi o visini KV rizika i ciljnim vrijednostima koje želimo postići. Bolesnicima s dijabetesom koji su mlađi od 40 godina se preporučuje uzimati statin visokog intenziteta ako imaju kliničke dokaze o aterosklerotskoj KVB-i, a bolesnici stariji od 40 godina s dijabetesom trebaju započeti što ranije terapiju statinom. Bitna je procjena 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularnog incidenta, ali načelno velika većina osoba sa šećernom bolešću spada u kategoriju visokog i vrlo visokog KV rizika te im je cilj postići LDL kolesterol niži od 1.8 odnosno čak 1.4 mmol/L. Umjereni rizik imaju samo osobe mlađe od 50 godina s tipom 2 ŠB koja traje manje od 10 godina i koji nemaju dodatne čimbenike KV rizika te osobe s tipom 1 ŠB koje su mlađe od 35 godina. Kod njih je cilj ostvariti LDL niži od 2.6 mmol/L. Statini visokog intenziteta kao što su atorvastatin u dozi od 40 do 80 mg i rosuvastatin u dozi od 20-40 mg su stoga najčešća terapijska opcija u osoba sa ŠB jer se njima može postići >50% sniženje razine LDL-a. Hipolipemičnom terapijom umjerenog intenziteta (atorvastatin 10-20 mg, rosuvastatin 5-10 mg) moguće je postići 30-50% smanjenje razine LDL kolesterola. Brojne su kliničke studije potvrdile kako postizanje ciljnih vrijednosti LDL-a smanjuje smrtnost od svih kroničnih komplikacija ŠB, a ponajprije MU i IM. Često se uz statine kombinira inhibitor apsorpcije kolesterola (ezetimib) te pruža dodatnu zaštitu od KVB <sup>(11)</sup>. U sekundarnoj prevenciji u slučaju nepostizanja ciljnih vrijednosti svoje mjesto imaju i PCSK9 inhibitori <sup>(19)</sup>. **Trombolitičkim lijekovima** je glavni cilj liječenje akutnog infarkta miokarda u smislu povrata prohodnosti u kompromitiranoj koronarnoj arteriji <sup>(14)</sup>.

**Antiishemijsko liječenje** smanjuje mortalitet, smanjuje mogućnost nagle srčane smrti, reducira kasne ventrikularne aritmije i prevenira ponovljene infarkte kod osoba sa ŠB ako je naravno odsutna kontraindikacija za davanje istih (najčešće se daju beta blokatori). Beta blokatori imaju višestruko povoljnije učinke na ishemično srce. Oni smanjuju potrebu srca za kisikom (na način da smanjuju frekvenciju srca, smanjuju periferni vaskularni otpor te venski priljev i kontraktilnost) i povećavaju opskrbu kisikom (smanjuju tlak u ventrikulu i vazospazam, a povećavaju dijastoličku perfuziju i kolateralni krvotok)<sup>(14)</sup>. Za kalcijeve blokatore i nitate ne postoji preporuka, ali se mogu koristiti za smanjenje simptoma kod bolesnika koji su već koristili beta blokatore ili kod osoba kod kojih se beta blokatori ne smiju koristiti. Nitrati induciraju stvaranje dušikova oksida te dovode do vazodilatacije, uzimaju se u sjedećem stavu te su u interakciji sa beta blokatorima. KI je hipertrofijska KPM i hipotenzija, a moguće nuspojave su hipotenzija, sinkopa, glavobolja, tahikardija i crvenilo. Klopido­gel kod osoba sa ŠB i KVB daje efikasniju protekciju od kardiovaskularne smrtnosti, od ponavljanja IM i MU te ponovnih hospitalizacija u odnosu na aspirin. Klopido­gel stvara manje hematoloških nuspojava i GI krvarenja. Stoga se kod osoba sa ŠB i AKS uz aspirin daje i klopido­gel. Dodatkom ACE-inhibitora, uz redovnu terapiju, se smanjuje rizik od kardovaskularnih komplikacija jer oni stabiliziraju plak. **Revaskularizacija** se može činiti na dva načina, ili ugradnjom srčane premosnice u smislu aortokoronarnog premoštavanja ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI). PCI je vrsta terapijske procedure kojom se na području stenozne krvne žile ugrađuje stent i time se proširuje koronarna krvna žila te osigurava adekvatna opskrba krvi. Uz nove generacije stentova je smanjen rizik restenozne i potrebe za ponavljanom revaskularizacijom. **Terapija zatajenja srca** se bazira na primjeni diuretika, ACE- inhibitora (zamjena blokatori angiotenzin 2 receptori) i  $\beta$  blokatora. Kod teških slučajeva daje se antagonist aldosterona <sup>(14)</sup>.

## 6. KONTROLA GLIKEMIJE U OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIPA 2 I UTVRĐENOM KARDIOVASKULARNOM BOLEŠĆU

### 6.1. Nefarmakološke mjere

Pri liječenju ŠB udružene sa KVB bitne su farmakološke mjere (mjere za postizanja ciljnih vrijednosti glikemije, krvnog arterijskog tlaka, lipidemije, uporabu antiagregacijske terapije u dozama 75-250 mg), ali pacijente je posebno važno educirati i motivirati za provedbu nefarmakoloških mjera. Pod nefarmakološkim mjerama mislimo poglavito na promjenu stila života, prestanak pušenja, redovitu tjelesnu aktivnost, održavanje tjelesne težine u preporučenim granicama, pravilnu prehranu i mjere izbjegavanja ili boljeg nošenja sa stresom. Važno je ograničiti unos soli, jednostavnih šećera te hrane bogate zasićenim i transmasnim kiselinama, a konzumirati dovoljnu količinu povrća, ribe, posebno plave, maslinovog ulja, grahorica i složenih žitarica tj. namirnica koje obiluju vlaknima, antioksidansima i ostalim nutrijentima koji mogu djelovati povoljno na čimbenike KV rizika. Smatra se da je upravo mediteranska prehrana zlatni standard pravilne prehrane koji doprinosi smanjenju rizika od KVB, ali i drugih kroničnih nezaraznih bolesti današnjice. Programi strukturirane edukacije bolesnika sa ŠB koji se provode u zdravstvenim ustanovama dugoročno doprinose boljoj kontroli glikemije i pridruženih čimbenika KV rizika. Takvi se programi uglavnom provode putem sustava Dnevnih bolnica te je važno motivirati pacijenta da prisustvuje edukaciji te da se potom u što većoj mjeri pridržava temeljnih mjera liječenja <sup>(10)</sup>. Klinička ispitivanja su pokazala da su životne intervencije za smanjenje tjelesne mase i za povećanje fizičke aktivnost izazvale brojne metaboličke prednosti, i u osoba s ŠB tipa 2 poboljšale kontrolu glikemije <sup>(4)</sup>, te se dovele do smanjenja rizika od KVB <sup>(15)</sup>. Važno je napomenuti da barijatrijska kirurgija, kao daleko najučinkovitija metoda u usporedbi s drugim medicinskim pristupima mršavljenju,

može utjecati na inkretine, crijevne hormone koji imaju važnu ulogu u homeostazi energije, ali i druge čimbenike koji mogu imati povoljan utjecaj na sveukupni KV rizik <sup>(4)</sup>.

## 6.2. Neinzulinski antihyperglukemici

Metformin je prvi lijek izbora u liječenju ŠB tipa 2. To je jeftin lijek koji se primjenjuje već više od 50 godina, a djeluje na smanjenje inzulinske rezistencije, proizvodnje i otpuštanja glukoze iz jetre te na smanjenje apsorpcije glukoze u crijevima. Nuspojave lijeka su sljedeće GI mučnine, povraćanje i proljev te abdominalna nelagoda, metalni okus u ustima, laktacidoza, nedostatak vitamina B 12 i anoreksija. A vrlo je bitno znati i kontraindikacije prikazane na tablici 5.

### **TABLICA 5 : KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU METFORMINA**

1. Osobe s kroničnom bubrežnom bolešću (procjena GF putem eGFR koji je < 30ml /min/1,73 m<sup>2</sup> )
2. Osobe s ozbiljno smanjenom funkcijom jetre
3. Osobe s akutnom srčanom insuficijencijom – kardijalna dekompenzacija
4. Osobe koje zloupotjebljavaju alkohol
5. Osobe s poviješću laktacidoze
6. Teška respiratorna insuficijencija
7. Trudnice

GF- glomerularna filtracija

eGFR – procjena brzine glomerularne filtracije

Kada ciljne vrijednosti glikemije nije moguće postići samo primjenom metformina uz nefarmakološke mjere potrebno je uvesti drugu liniju liječenja. Odabir drugog lijeka sukladno smjernicama odnosno zajedničkom konsenzusu Američke dijabetološke asocijacije (ADA) i Europskog udruženja za izučavanje dijabetesa (EASD) ovisi o procjeni KV rizika odnosno o tome da li osoba ima utvrđenu KV bolest ili pokazatelje visokog KV rizika kao što su dob > 55 godina, hipertofija lijeve klijetke, albuminurija, snižena glomerularna filtracija < 60 ml/min i/ili > 50% stenozu koronarne, karotidne ili arterije donjih ekstremiteta. U tom slučaju poželjno je propisati lijek iz skupine SGLT2 inhibitora ili agonista GLP-1 receptora s dokazanim povoljnim učinkom na poboljšanje KV ishoda. Ako je uz aterosklerozu prisutno i zatajenje srca ili rizik od istoga u terapiju se uključuje SGLT-2 inhibitor <sup>(10)</sup>. Obje navedene skupine antihyperglikemika imaju dodatan benefit smanjenja tjelesne mase, posebice agonisti GLP-1 receptora što je od posebne važnosti imajući u vidu činjenicu da je 90% osoba sa ŠB tip 2 pretilo ili preuhranjeno. U slučaju kontraindikacija, nepodnošenja ili nedovoljne učinkovitosti u obzir dolaze ostale skupine antihyperglikemika – DPP-4 inhibitori, tiazolidindioni, derivati sulfonilureje te inzulin. Krajnji cilj terapije ŠB tipa 2 je prevencija ili odgoda komplikacija ŠB uz održavanje kvalitete života stoga je i potreban individualni pristup usmjeren na procjenu KV rizika i uočavanje ranih znakova nastanka komplikacija <sup>(10)</sup>.

#### **Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze 4 (DDP – 4 inhibitori)**

Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP4) su lijekovi koji pojačavaju učinak inkretina glukagonu sličnog peptida 1 (GLP 1) i inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu (GIP) sprječavajući njihovu razgradnju djelovanjem DPP 4 <sup>(17)</sup>. Samim time se pospješuje učinak inkretina na način da potiče lučenje inzulina iz gušterače, a smanjuje se razina glukagona. Ono što je izrazito bitno da je kod inhibitora DDP – 4 potvrđena KV sigurnost primjene lijeka, no postoje određene razlike vezane za povećanje rizika za nastanak srčanog zatajivanja posebice u osoba koje imaju KVB ili renalnu bolest <sup>(10)</sup>. Predstavnicu su saksagliptin, linagliptin, sitagliptin, alogliptin,

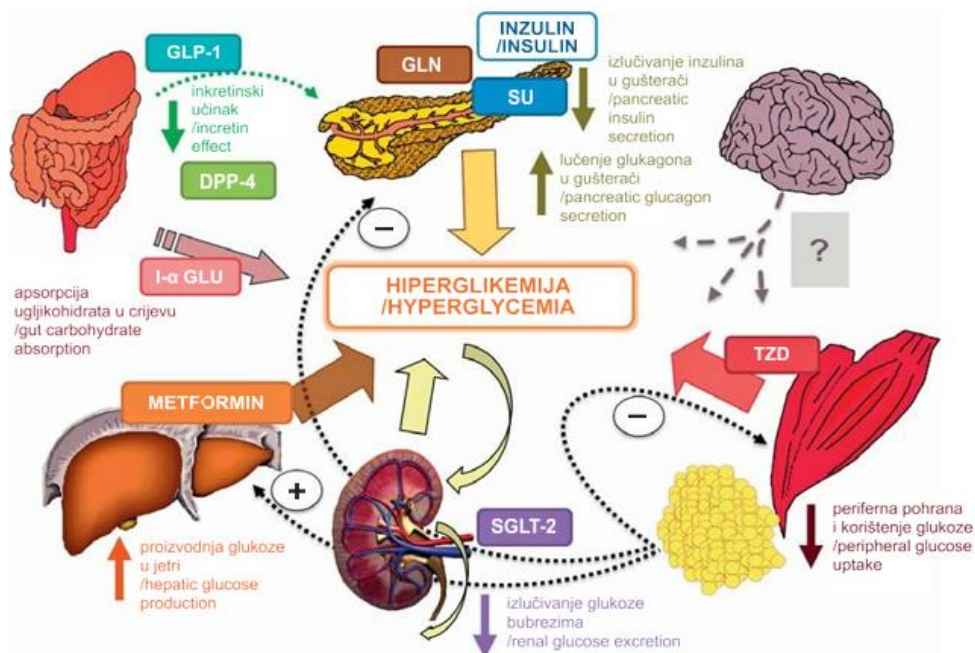
vildagliptin.<sup>(17)</sup> Vildagliptin se sa ograničenjem daje kod pacijenata sa NYHA 3 zatajenjem srca, a kod NYHA 4 se ne preporuča. Terapija sitagliptinom nije povećavala rizik od kardijalnog zatajivanja kod osoba sa ŠB tipa 2 i dokazanom KVB kao niti linagliptin. A saksagliptin i alogliptin su povećali broj hospitalizacija radi srčanog zatajivanja te ih se ne preporuča propisivati osobama sa zatajenjem srca<sup>(10)</sup>. Ovu skupinu lijekova karakterizira niska incidencija hipoglikemije i dobru podnošljivost.

**Agonisti GLP-1 (glukagonu sličnog peptida - 1)**, moćan inkretinski hormon, proizvodi se u L stanicama distalnog ileuma i debelog crijeva. Na periferiji GLP-1 djeluje na usporavanje pražnjenja želuca, potiče sitost, inhibira lučenje glukagona, a pojačava lučenje inzulina. Agonisti GLP-1 receptora su liksisenatid, eksenatid, liraglutid, semaglutid, albiglutid i dulaglutid<sup>(10)</sup>. Liraglutid je pokazao značajno smanjenje rizika velikih neželjenih KV događaja (nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar, KV smrt) u osoba s utvrđenom KV bolešću i dijabetesom, dok je dulaglutid potvrdio važnu ulogu ove skupine lijekova i u primarnoj prevenciji KV događaja u osoba sa ŠB. Semaglutid, najpotentniji GLP-1 agonist po pitanju smanjenja tjelesne mase, smanjuje smrtnost uzrokovanu KV incidentom, IM ili MU bez smrtnog ishoda<sup>(10)</sup>.

**Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze tipa 2 (SGLT 2)** su lijekovi koji povećavaju izlučivanje glukoze putem urina stoga su sigurni za korištenje kod osobama sa kardiomiopatijom<sup>(4,17)</sup>. Povezani su sa znatno nižom stopom smrti od kardiovaskularnih uzroka, smanjenom hospitalizacijom radi zatajivanja srca i smrtnosti, MU i IM<sup>(4)</sup>. Djeluju na način da inhibiraju suprijenosnika natrija i glukoze. Predstavnicima su empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin<sup>(4)</sup>. Empagliflozin smanjuje KV smrtnost te na taj način i ukupnu smrtnost među dijabetičarima, a dapagliflozin smanjuje hospitalizaciju radi zatajivanja srca bez značajnog učinka na KV smrtnost. Bitno je naglasiti da dapagliflozin ima povoljan učinak na pogoršanje zatajivanja srca i KV smrtnost kod pacijenata sa drugim, trećim



i četvrtim stupnjem oslabljene EF. Nažalost kao i svaki lijek ima određene nuspojave, a to su ponajviše sklonost infekcijama urinarnog trakta i genitalnim mikotičkim infekcijama uslijed glukozuričnog učinka, povećani rizik od prijeloma, euglikemijska ketoacidoza, a kod bolesika sa poznatom PAB je povećan rizik od amputacije (kanagliflozin) <sup>(17)</sup>.



Slika 6: Prikaz djelovanja svih peroralnih hipoglikemika i inzulina

SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tizolidindioni; DPP4: inhibitori enzima dipeptidil peptidaze 4; SGLT2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze (IZVOR: hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećere bolesti dostupno na :<https://hrcak.srce.hr/file/255006>

## 7. RASPRAVA

Rano prepoznavanje i dijagnosticiranje šećerne bolesti je ključno jer na taj način možemo rano i adekvatno liječiti šećernu bolest, ali i prevenirati njezine komplikacije. Problem je što je dugovremena bolest pritažena i otkriva se slučajno. Tipična klinička slika hiperglikemije u vidu polidipsije, poliurije, polifagije, naglog neobjašnjivog gubitka tjelesne težine, sporog cijeljenja rana, smanjenog libida, umora i mutnog vida se češće javlja kod osoba s tipom 1 ŠB čiji nastup je obično nagao. Šećerna bolesti tipa 1 je autoimune etiologije te na nju ne možemo utjecati, ali na šećernu bolest tipa 2 možemo u čak 70% slučajeva jer ona prvenstveno odraz sjedilačkog načina života, loše i neadekvatne prehrane te pretilosti. Upravo su promjenom stila života temeljena na pravilnoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti osnovni princip ne samo prevencije već i liječenja ŠB. Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok smrtnosti osoba sa ŠB te iziskuje najveće troškove liječenja. U pristupu osobi sa ŠB izuzetno je važna edukacija i suradljivost pacijenta na što mi liječnici možemo djelomično utjecati na način da vodimo motivacijske intervju te je upoznamo sa činjenicom da se komplikacije ŠB mogu spriječiti ili u najmanju ruku smanjiti mogućnost nastanka istih ako se ostvari zadovoljavajuća regulacija glikemije i pridruženih čimbenika KV rizika. Usmjeriti pacijenta da redovito provodi samokontrolu šećera u krvi te vodi računa o ostalim rizičnim čimbenicima kroz pridržavanje temeljnih načela liječenja od velike je važnosti i preduvjet postizanja krajnjih ishoda liječenja. Pacijenti trebaju shvatiti da je liječenje bolesti, a time i prevencija komplikacija upravo u njihovim rukama, ovisna o njihovoj volji, ustrajnosti, odlučnosti, predanosti i upornosti da promjene životna navike.

Održavanje glikemije je unutar ciljnog raspona je jedna od bitnih odrednica za kontrolu KV rizika, ali ne i dovoljna. Najučinkovitiji pristup za prevenciju komplikacija ŠB su pored kontrole glikemije, prestanak pušenja, uravnotežena dijeta, vježbanje, kontrola krvnog tlaka i liječenje dislipidemije<sup>(13)</sup>. Okolišni čimbenici koji imaju veliku ulogu u procesu nastanka ŠB

tipa 2 se još uvijek istražuju. Iako postoji niz čimbenika koji utječu na razvoj ŠB 2, moderan stil života odnosno urbanizacija najviše utječe na nastanak ŠB, no također i konzumacija nezdrave hrane i neadekvatnog načina života u smislu previše sjedenja uz izrazito malo tjelesne aktivnosti. Modifikacija životnog stila sa tjelesnom aktivnošću i zdravom prehranom mogu odgoditi ili spriječiti nastanak ŠB 2. Stoga je izrazito bitno od rođenja stjecati i uspostaviti zdrave navike u prehrani i tjelesnoj aktivnosti te će nam na taj način životna perspektiva omogućiti sprječavanje nastanka ŠB tipa 2. Mi sami kao zdravstveni djelatnici svojim primjerom možemo i moramo promovirati zdravi način života u određenim sredinama (u školama, radnim mjestima, zdravstvenim ustanovama itd.) te time pridonijeti boljem zdravlju svih nas. Primjerice odabrati vodu ili čaj umjesto voćnog soka ili drugih napitaka zaslađenih šećerom, konzumirati najmanje 3 obroka povrća te svakodnevno konzumirati 3 obroka svježeg voća. U RH od 2007. godine postoji Nacionalni program s svrhu zdravstvene zaštite osoba oboljelih od ŠB s ciljem poboljšanja zdravlja te usvajanjem mjera ranog otkrivanja, praćenja, prevencije i liječenja ŠB te njezinih komplikacija <sup>(13)</sup>. Nacionalni program pokušava ostvariti liječenje ŠB na primarnoj razini s ciljem što ranijeg postavljanja dijagnoze. Osim toga opći ciljevi su i sprječavanje nastanka komplikacija te kvalitetni nadzor nad ŠB, posebice u trudnoći. Ciljevi su prihvaćanje smjernica za organizaciju zdravstvene zaštite uz strukturiranje razina skrbi i ovlasti za poticanje „diabetes friendly“ liječnika PZZ, napredovanje interoperabilnosti uz prihvaćanje svih podataka panela ŠB te godišnjih kontrola HbA1c kod svih oboljelih od ŠB, kao i nadziranje vrijednosti arterijskog tlaka, lipida i tjelesne mase.

## 8. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest je poput tihog ubojice odnosno tihe pandemije koja raste iz godine u godinu. Na kraju ovog rada bih htjela da ne zaboravimo da naše zdravlje ovisi o nama samima, kako se mi ophodimo prema vlastitom tijelu ono će nam tako i vratiti. Potrebno je educirati ljude o ŠB i njezinim komplikacijama, važnosti samokontrole i kontrole od strane liječnika. Utjecati ponajprije na pretilost koju možemo spriječiti tjelesnom aktivnošću i adekvatnom prehranom. Ono što ne smijemo zaboraviti je da se kod osoba sa šećernom bolešću KV komplikacije javljaju do 15 godina ranije nego kod opće populacije, a kontrolom glikemije smanjujemo mikrovaskularne komplikacije za 24%, a IM za 15%. Kontrola tlaka i kolesterola te održavanje BMI unutar referentnih vrijednosti usporava nastanak svih kroničnih komplikacija ŠB. Nažalost čak 40% osoba sa ŠB nema pravodobno postavljenu dijagnozu, a još manji broj postiže željene ishode liječenja <sup>(19)</sup>.

Kako su kronične komplikacije najveći dio troškova liječenja ŠB prevencija istih bi omogućila racionalniju potrošnju novca zdravstvenog sustava. Izrazito je bitan multidisciplinarni pristup i u prevenciji ŠB, njezinom liječenju te liječenju njezinih komplikacija. Danas postoje novi lijekovi s dokazanim učinkom na prevenciju i smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja, ali i bolje kontrole glikemije kod osoba sa šećernom bolešću. Osnova terapije je pravilna prehrana i primjerena tjelesna aktivnost uz redukciju povećanja tjelesne mase te metformin kao lijek izbora za osobe sa ŠB tipa 2. Utvrđena aterosklerotska kardiovaskularna bolest iziskuje liječenje agonistima GLP 1 receptora ili SGLT 2 inhibitorima radi dokazanih povoljnih učinaka na kardiovaskularne ishode, Svakako nikako ne zaboraviti da se svakom pacijentu pristupa individualno.

## 9. SAŽETAK

Šećerna bolest je kronična metabolička bolest praćena ćitavim nizom komplikacija ćija je pojavnost na globalnoj razini u stalnom porastu posljednjih nekoliko desetljeća. Navedeno zabrinjava ne samo zbog negativnog utjecaja na kvalitetu života i visokih troškova lijećenja već i visokog rizika smrtnosti uslijed komplikacija šećerne bolesti. Upravo kardiovaskularne komplikacije (koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest) predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti među oboljelima od šećerne bolesti. Šećerna bolest se smatra stanjem ubrzane ateroskleroze. Inzulinska rezistencija, kronična upala niskog stupnja, endotelna disfunkcija i protrombotičko stanje kao temeljne znaćajke metabolićkog sindroma osnova su razvoja ne samo šećerne bolesti tipa 2 već i kardiovaskularne bolesti. S obzirom na pritajeni tijek nerijetko su već u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti razvijene makrovaskularne komplikacije. Stoga je od izuzetne vaćznosti pravodobno dijagnosticirati i od početka ozbiljno shvatiti i lijećiti šećernu bolest s ciljem ne samo kontrole glikemije već i svih pridrućenih ćimbenika KV rizika, ukljućujući arterijsku hipertenziju i dislipidemiju. Od presudne su vaćznosti nefarmakološke mjere i promjena stila života s ciljem postizanja i odrćzavanja poželjne tjelesne mase s obzirom da je gotovo 90% osoba sa šećernom bolećću tipa 2 preu hranjeno ili pretilo. Također potrebno je ogranićiti unos soli i savjetovati prestanak pušenja. Prilikom odabira medikamentne terapije u svjetlu novih spoznaja o benefitima novijih skupina antihyperglikemika za koje je utvrćeno da povrh regulacije glikemije ostvaruju dodatna djelovanja s povoljnim ućinkom na kardiovaskularne ishode izdvajaju se agonisti GLP-1 receptora i SGLT2 inhibitori.

**KLJUĆNE RIJEĆI:** kronićne komplikacije šećerne bolesti, kardiovaslularna bolest, agonisti GLP-1 receptora, SGLT2 inhibitori, debljina

## 10. SUMMARY

Diabetes is a chronic metabolic disease accompanied by a series of complications whose prevalence at the global level is constantly increasing over the last few decades. This is worrying not only because of the negative impact on quality of life and high treatment costs but also the high risk of mortality due to diabetes related complications. Cardiovascular complications (coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease) are the leading cause of death among individuals with diabetes. Diabetes appears to be a condition of accelerated atherosclerosis. Insulin resistance, low-grade chronic inflammation, endothelial dysfunction, and prothrombotic state as the fundamental features of metabolic syndrome are the underlying conditions for the development of both type 2 diabetes and also cardiovascular disease. Given the latent course of the disease, it is not uncommon that diabetic complications are already present at the time of initial diagnosis of type 2 diabetes. Therefore, timely diagnosis and profound understanding and treatment of diabetes are extremely important not only in terms of glycemic control but also of other associated comorbidities, including arterial hypertension and dyslipidemia which contribute substantially to overall CV risk. Non-pharmacological measures and lifestyle changes aiming at achieving and maintaining a healthy body weight are crucial given that almost 90% of people with type 2 diabetes are overweight or obese. Additionally, dietary salt reduction and smoking cessation should be recommended. In the light of new findings on the beneficial effects on cardiovascular outcomes, when choosing between antihyperglycemic agents, GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors stand out for their favourable CV effects in addition to glycemic control.

**KEY WORDS:** chronic complications of diabetes, cardiovascular disease, GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, obesity

## 11. LITERATURA

- (1) World Health Organization [Internet]. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
- (2) Vrhovac B. i sur. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 20018 str. 1254 - 1257
- (3) Marković Bergmana B. i sur. Šećerna bolest u obiteljskoj medicini. Zagreb: Nakladnik ALFA d.d; 2014 str. 28.
- (4) Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease Emerging Therapeutic Approaches. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39:558-568
- (5) Članak iz časopisa na Internetu. Klobučar Majanović S. Narodni zdravstveni list. Dostupno na <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/97/dijabetes.htm>
- (6) Marković Bergman B. i sur. Šećerna bolest u obiteljskoj medicini. Zagreb: Nakladnik ALFA d.d; 2014 str. 1.
- (7) American Diabetes Association (2016) Classification and diagnosis of diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes Care [Internet] dostupno na [https://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement\\_1/S13](https://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S13)
- (8) Batičić L., Ivanović L., Grčić A., Pugel Pernjak E., Varljen J., Detel D. Šećerna bolest i inhibitori DPP IV/CD26 Medicina Fluminensis. 2019, Vol. 55, No. 3, p. 200-214 [Internet] dostupno na <https://hrcak.srce.hr/medicina>

- (9) Zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan dijabetesa. [Internet] dostupno na: <https://www.zzjz-vsuz.hr/vijesti/315-svjetski-dan-dijabetesa.html>
- (10) Melanie JD, David AD, Judith F i sur. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetes Care 2018, dci180033; DOI: 10.2337/dci18-0033
- (11) Low Wang CC, Hess CN, MD, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. Circulation. 2016; 133:2459–2502
- (12) Sobel BE, Schneider DJ. Cardiovascular complications in diabetes mellitus. Current Opinion in Pharmacology. 2005, 5:143–148
- (13) Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. Cardiovascular Diabetology. 2018; 17(83)
- (14) Boras J, Ljubičić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. Medix. 2009; 80/81: 136-141 dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/68815>
- (15) Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes 2015 October 10; 6(13): 1246-1258
- (16) Tranzitorna ishemijska ataka. [Internet]. Dostupno na: <https://www.mozdaniudar.hr/UserDocsImages/2017/cro-tia2.pdf>



(17) MSD priručnik dijagnostike i terapije. Diabetes mellitus. [Internet]. Dostupno na:

<http://msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otklonimijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>

(18) Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tpa 2. [Internet]. Dostupno

na: [http://medlib.mef.hr/3130/1/rahelic\\_d\\_et\\_al\\_rep\\_3130.pdf](http://medlib.mef.hr/3130/1/rahelic_d_et_al_rep_3130.pdf)

(19) Šarić T. Bolesti srca – najčešća i najskuplja komplikacija dijabetesa. Medix. 2017; 124/125: 104-105

## 12. ŽIVOTOPIS

Matea Šimunić rođena je 20. svibnja 1987. godine u Slavanskom Brodu. Osnovnu Školu „Ivan Goran Kovačić“ i gimnaziju „Matija Mesić“ općeg smjera završava u Slavanskom Brodu. U toku osnovne i srednje škole aktivno se bavi plesom, rukometom, tenisom i sviranjem klavira te je sudjelovala na natjecanjima na županijskoj razini iz kemije, matematika i biologija. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studiji medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisuje 2006.godine uz status redovnog studenta no radi zdravstvenih problema školovanje se prolongira i neko vrijeme stavlja u mirovanje. Aktivno je sudjelovala u organizaciji tečaja hitne medicine, u drugoj „Školi održivog razvoja“, na simpoziju „Osigurajmo zdravu hranu“ i simpoziju „Endokrinologija i dijabetologija u svakodnevnoj praksi“ te je koautor priručnika za opismenjavanje iz medicinske genetike „Slagalice nasljeđa“.