

# Primjena SGLT1 i SGLT2 inhibitora izvan indikacija dijabetesa tip 2

---

Škokić, Nika

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:869675>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-18**

Repository / Repozitorij:

BIotech

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU**

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Nika Škokić

**PRIMJENA SGLT1 I SGLT2 INHIBITORA IZVAN INDIKACIJE  
DIJABETESA TIP 2**

Završni rad

**Rijeka, 2024.**

Mentor rada: prof. dr. sc. Stribor Marković

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU**

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Nika Škokić

**PRIMJENA SGLT1 I SGLT2 INHIBITORA IZVAN INDIKACIJE  
DIJABETESA TIP 2**

Završni rad

**Rijeka, 2024.**

Mentor rada: prof. dr. sc. Stribor Marković

**UNIVERSITY OF RIJEKA**

**DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY**

Undergraduate programme

„Biotechnology and Drug research“

Nika Škokić

**IMPLEMENTATION OF SGLT1 AND SGLT2 BEYOND TYPE 2  
DIABETES**

Undergraduate thesis

**Rijeka, 2024.**

Mentor: prof. dr. sc. Stribor Marković

Rad je mentorirao prof. dr. sc. Stribor Marković

Završni rad obranjen je dana 17.09.2024.

pred povjerenstvom:

1. doc. dr. sc. Toni Todorovski
2. prof. dr. sc. Milan Mesić
3. prof. dr. sc. Stribor Marković

Rad ima 33 stranice, 3 slike i 27 literaturnih navoda.

## SAŽETAK

Rad istražuje primjenu SGLT1 i SGLT2 inhibitora izvan okvira konvencionalnog liječenja dijabetesa tipa 2 (T2DM), usredotočujući se na njihove potencijalne koristi u različitim kliničkim kontekstima i stanjima. Dok su inhibitori SGLT2, kao što su kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin i ertugliflozin, prvenstveno razvijeni za snižavanje razine glukoze u krvi kod T2DM pacijenata, istraživanja su pokazala da imaju dodatne koristi u liječenju kardiovaskularnih bolesti, zaštiti bubrega, te onkologiji. Inhibitori SGLT1, primjerice sotagliflozin, djeluju na smanjenje apsorpcije glukoze u gastrointestinalnom traktu i također mogu smanjiti postprandijalnu hiperglikemiju. Sotagliflozin, kao dualni inhibitor SGLT1 i SGLT2, pokazuje obećavajuće rezultate u poboljšanju kontrole glikemije, neovisno o inzulinu, a može biti koristan i kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 (T1DM). Osim toga, pokazuje se da SGLT1 i SGLT2 inhibitori imaju i potencijal u liječenju drugih stanja, uključujući bolesti srca i bubrežnu insuficijenciju. Rad također razmatra izazove i rizike povezane s primjenom ovih inhibitora izvan dijabetesa, kao što su povećani rizik od dijabetičke ketoacidoze (DKA) i potreba za pažljivim praćenjem bolesnika. Zaključuje se da su SGLT1 i SGLT2 inhibitori u fazi istraživanja za proširenje njihove primjene izvan T2DM, a njihova primjena u drugim kliničkim situacijama može ponuditi nove terapijske opcije i poboljšati ishode za pacijente s različitim zdravstvenim problemima.

***Ključne riječi: SGLT inhibitori, nefropatija, kardiologija, onkologija, neurologija***

## **SUMMARY**

The paper explores the application of SGLT1 and SGLT2 inhibitors beyond the conventional treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), focusing on their potential benefits in various clinical contexts and conditions. While SGLT2 inhibitors, such as canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin, were primarily developed to lower blood glucose levels in T2DM patients, research has shown that they offer additional benefits in the treatment of cardiovascular diseases, renal protection, and oncology. SGLT1 inhibitors, such as sotagliflozin, work by reducing glucose absorption in the gastrointestinal tract and can also decrease postprandial hyperglycemia. Sotagliflozin, as a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, shows promising results in improving glycemic control independently of insulin and may be beneficial for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Additionally, SGLT1 and SGLT2 inhibitors exhibit potential in treating other conditions, including heart diseases and renal insufficiency. The paper also discusses the challenges and risks associated with using these inhibitors outside of diabetes, such as the increased risk of diabetic ketoacidosis (DKA) and the need for careful patient monitoring. It is concluded that SGLT1 and SGLT2 inhibitors are in the research phase for expansion of their use beyond T2DM, and their application in other clinical situations may offer new therapeutic options and improve outcomes for patients with various health issues.

***Key words: SGLT inhibitors, nephropathy, cardiology, oncology, neurology***

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	4
3. MOLEKULARNI MEHANIZMI SGLT1 I SGLT2.....	5
3.1. SGLT1.....	6
3.2. SGLT2.....	7
4. MEDICINSKA KEMIJA SGLT INHIBITORA.....	11
4.1. RAZVOJ SGLT INHIBITORA .....	11
4.2. KEMIJSKI PROFIL .....	14
4.3. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA .....	17
4. KLINIČKA PRIMJENA .....	20
4.1. PRIMJENA SGLT2 INHIBITORA IZVAN DIJABETESA TIP 2.....	20
4.1.1. KARDIVASKULARNE BOLESTI .....	20
4.1.2. BUBREŽNE BOLESTI .....	22
4.1.3. GUBITAK TEŽINE .....	23
4.1.4. ONKOLOGIJA.....	24
4.2. PRIMJENA SGLT1 INHIBITORA IZVAN DIJABETESA TIP 2.....	25
4.2.1. CRIJEVNE BOLESTI .....	25
4.2.2. BUBREŽNE BOLESTI .....	26
4.2.3. NEUROLOGIJA.....	27
5. ZAKLJUČAK .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. LITERATURA.....	30



## 1. UVOD

Zahvaljujući svojoj sposobnosti da smanje razinu glukoze u krvi djelovanjem na bubrežni sistem, inhibitori SGLT u posljednjim desetljećima postali su ključni lijekovi u liječenju dijabetesa tipa 2. Konkretno, SGLT2 inhibitori kao što su dapagliflozin i empagliflozin djeluju tako što sprječavaju reapsorpciju glukoze u bubrežima, čime omogućuju njezino izlučivanje urinom. Ovaj mehanizam nije samo promijenio paradigmu u upravljanju dijabetesom tipa 2, već je i otvorio vrata za istraživanje potencijalnih koristi ovih lijekova u drugim područjima medicine (1).

Razlika između SGLT1 i SGLT2 inhibitora leži u njihovim specifičnim metama i mehanizmima djelovanja. Dok SGLT1 inhibitori smanjuju apsorpciju glukoze u crijevima i dodatnu reapsorpciju u bubrežima, SGLT2 inhibitori prvenstveno blokiraju reapsorpciju glukoze u bubrežima. Ovo čini SGLT2 inhibitore prikladnijima za liječenje stanja povezanih s viškom glukoze u krvi i za bolju kontrolu glikemije kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 (T2DM). S druge strane, SGLT1 inhibitori koriste se u situacijama kada je bitna kontrola postprandijalne glikemije. Njihovi različiti mehanizmi djelovanja omogućuju ciljanje različitih aspekata kontrole glikemije i nude komplementarne pristupe u liječenju dijabetesa i drugih stanja povezanih s prekomjernom apsorpcijom glukoze (2).

Godišnji ekonomski troškovi komplikacija i liječenja dijabetesa melitusa približno su 825 milijardi američkih dolara širom svijeta. Dijabetes je vodeći uzrok kardiovaskularnih bolesti i bolesti u distalnim dijelovima bubrega, pri čemu su kardiovaskularne bolesti glavni uzrok smrti u ovoj populaciji pacijenata. Dostupne su brojne klase lijekova za liječenje dijabetesa melitusa (inzulin, metformin, derivati sulfonilureje, glitazoni), međutim, značajni nedostaci uključuju ograničenu učinkovitost u poboljšanju kardiovaskularnih ishoda, a neki mogu čak povećati rizik od kardiovaskularne smrtnosti. Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2

(SGLT2), uključujući kanagliflozin (Invokana, Janssen Pharmaceuticals), dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance) i ertugliflozin (Steglatro), odobreni su od strane Američke agencije za hranu i lijekove kao nova klasa lijekova za snižavanje glukoze (poznati kao gliflozini) (3).

Iako su primarno razvijeni za liječenje dijabetesa tipa 2, sposobnost SGLT2 inhibitora da moduliraju metaboličke i fiziološke procese nadmašuje primarne indikacije. Klinička istraživanja i studije pokazali su da ovi lijekovi imaju povoljan učinak u liječenju kardiovaskularnih bolesti, kronične bubrežne bolesti, pa čak i nealkoholne masne jetre. S druge strane, SGLT1 inhibitori, iako manje istraživani, pokazali su obećavajuće rezultate u kontekstu gastrointestinalnih poremećaja i drugih stanja povezanih s prekomjernom apsorpcijom glukoze u crijevima. SGLT1 inhibitori poboljšavaju kontrolu glikemije smanjenjem postprandijalne hiperglikemije, čime smanjuju potrebu za dodatnim lijekovima i otvaraju nove indikacije za njihovu primjenu u upravljanju dijabetesom. Također, studije sugeriraju da bi SGLT1 inhibitori mogli imati koristi u liječenju stanja poput sindroma iritabilnog crijeva (IBS) i prekomjerne apsorpcije glukoze koja može pridonijeti probavnim poremećajima i neugodnim simptomima u probavnom sustavu. SGLT1 inhibitori mogu biti djelotvorni u smanjenju simptoma povezanih s prekomjernom fermentacijom glukoze i proizvodnjom plinova. Daljnja istraživanja njihovih učinaka u novim indikacijama može i smanjiti ukupne zdravstvene troškove povezane s liječenjem ovih teških i skupih bolesti (2).

SGLT2 inhibitori imaju nekoliko kontraindikacija koje se većinom odnose na specifična zdravstvena stanja pacijenata. Prva i najvažnija kontraindikacija je prisutnost dijabetesa tipa 1 (T1DM), jer SGLT2 inhibitori nisu odobreni za ovu vrstu dijabetesa zbog povećanog rizika od dijabetičke ketoacidoze (DKA). Također, ovi lijekovi su kontraindicirani kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, posebno ako je procijenjena glomerularna filtracijska brzina (eGFR) ispod 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> za većinu SGLT2

inhibitora, ili ispod 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> za ertugliflozin. Daljnje kontraindikacije su povijest dijabetičke ketoacidoze (DKA), teška dehidracija ili rizik od hipovolemije, akutna ili teška bolest (posebno ako je povezana s povraćanjem ili dijarejom) te aktivna infekcija mokraćnog sustava. Kada je riječ o SGLT1 inhibitorima, kontraindikacije uključuju neadekvatnu kontrolu hipoglikemije, tešku jetrenu insuficijenciju (zbog smanjenog kapaciteta za metaboliziranje ovih lijekova), rizik od volumenske deplecije (zbog tendencije dodatnog smanjenja volumena tjelesnih tekućina), te kao i kod SGLT2 inhibitora, povijest dijabetičke ketoacidoze (DKA) (1).

Motivacija za pisanje rada proizlazi iz rastuće potrebe za istraživanjem novih terapijskih mogućnosti koje nadmašuju primarne indikacije za ove lijekove. Kroz sistematsko istraživanje i evaluaciju učinaka SGLT1 i SGLT2 inhibitora izvan njihovih konvencionalnih indikacija, moguće je identificirati nedostatke u trenutnom znanju i prepoznati područja koja zahtijevaju daljnje istraživanje. Ova istraživanja ne samo da proširuju naše razumijevanje mehanizama djelovanja ovih lijekova, već i otvaraju vrata za razvoj novih terapija koje mogu imati značajan utjecaj na kliničku praksu. Kontinuiranim istraživanjem i razvojem inovativnih terapijskih pristupa, kao što su novi oblici primjene SGLT1 i SGLT2 inhibitora, moguće je poboljšati kvalitetu života pacijenata i unaprijediti rezultate liječenja. Ovaj rad usredotočuje se na molekularne mehanizme njihova djelovanja, medicinsku kemiju, te potencijalne kliničke primjene i koristi u liječenju drugih bolesti. Kroz analizu literature, trenutnih istraživanja i kliničkih ispitivanja, cilj je razumjeti kako ovi lijekovi doprinose unapređenju zdravstvene skrbi i otkriti nove mogućnosti za njihovu terapijsku primjenu. Kritička analiza dostupnih znanstvenih radova omogućuje prepoznavanje metodoloških ograničenja i kontradiktornih nalaza, pruža jasniju sliku o trenutnom stanju istraživanja i usmjerava buduće napore prema unapređenju kliničkih praksi i terapijskih strategija.

## **2. SVRHA RADA**

Tradicionalna primjena SGLT1 i SGLT2 inhibitora u liječenju dijabetesa tipa 2 temeljila se na njihovoj sposobnosti da smanje reapsorpciju glukoze u bubrezima, čime se snižava razina glukoze u krvi. Međutim, sve više znanstvenih dokaza sugerira da ti inhibitori posjeduju terapijski potencijal i u brojnim drugim medicinskim stanjima koja nisu direktno povezana s dijabetesom. Ovaj rad nastoji istražiti taj potencijal, analizirajući kako inhibicija SGLT1 i SGLT2 može utjecati na razne patofiziološke procese i dovesti do novih terapijskih primjena. Svrha rada stoga je identificirati i analizirati potencijalne nove indikacije za primjenu ovih lijekova, uključujući kroničnu bolest bubrega (CKD), srčanu insuficijenciju i metabolički sindrom. Rad će, dakle, istražiti kako inhibicija ovih transportera utječe na biološke procese i patofiziološke putove u novim indikacijama, odnosno njihov utjecaj na funkciju organa, metaboličke parametre i dugoročne ishode. Istraživanje potencijalnih novih indikacija i mehanizama djelovanja u novim kontekstima, procjena učinkovitosti i sigurnosti te utjecaja na kliničku praksu i buduća istraživanja ključni su za maksimalno iskorištavanje terapijske vrijednosti ovih lijekova i unapređenje zdravstvene skrbi. Kroz multidisciplinarni pristup, rad teži doprinosu razvoju naprednih strategija za liječenje i poboljšanje kvalitete života pacijenata. Razumijevanje potencijala SGLT inhibitora u širem kliničkom kontekstu otvara nove perspektive u borbi protiv kroničnih bolesti i ima namjeru unaprijediti zdravstvenu skrb na globalnoj razini (2).

### **3. MOLEKULARNI MEHANIZMI SGLT1 I SGLT2**

Kontransporteri natrija i glukoze (engl. sodium-glucose cotransporters, SGLT) su membranski proteini odgovorni za prijenos glukoze u stanice pomoću natrija te održavanje homeostaze glukoze u organizmu. Pripadaju obitelji gena SLC5, koja je dio natrijevih kotransportera. SGLT1 se primarno nalazi u crijevima, gdje omogućuje apsorpciju glukoze iz probavnog trakta, dok je u bubrezima prisutan u manjoj mjeri, specifično u S3 segmentu proksimalnog tubula. Ovaj transporter ima visoki afinitet za glukozu, što mu omogućava učinkovitu apsorpciju čak i pri niskim koncentracijama glukoze u crijevima, ali zahtijeva prisustvo dva natrijeva iona za svaku molekulu glukoze koju transportira. SGLT2 je gotovo isključivo prisutan u bubrezima, unutar S1 i S2 segmenata proksimalnog tubula, gdje sudjeluje u reapsorpciji glukoze iz primarnog urina natrag u krvotok. SGLT2 ima niži afinitet za glukozu u usporedbi sa SGLT1, ali je mnogo selektivniji za njezinu reapsorpciju, s omjerom prijenosa jednog natrijeva iona po molekuli glukoze, što ga čini idealnim za njegovu funkciju u bubrezima, gdje se mora nositi s visokom koncentracijom glukoze. Ova dva transportera, iako imaju gotovo identične strukture sa približno 670 aminokiselina organiziranih u 14 transmembranskih heliksa, pokazuju značajne razlike u svojoj funkciji, specifičnosti za glukozu i lokaciji u tijelu. Središnji dio strukture, koji se sastoji od 10 heliksa, dijele oba transportera i on je odgovoran za vezanje glukoze i natrija. Međutim, SGLT1 i SGLT2 se razlikuju po svojoj distribuciji u različitim tkivima te imaju različite fiziološke uloge i afinitet za glukozu. Razlike u specifičnosti i funkciji između SGLT1 i SGLT2 omogućuju precizno reguliranje apsorpcije glukoze ovisno o potrebama organizma, što također otvara mogućnosti za razvoj ciljanih terapija koje se temelje na inhibiciji specifičnih transportera kako bi se postigli željeni klinički ishodi u različitim medicinskim stanjima (3).

### **3.1. SGLT1**

Sodium-glucose cotransporter type 1 (SGLT1) je primarni transporter za apsorpciju glukoze i galaktoze u gastrointestinalnom traktu. Inhibicija ovog transportera smanjuje i odgađa postprandijalne poraste razine glukoze (PPG). Ovaj niskokapacitetni, visokoafinitetni transportni protein lokaliziran prvenstveno u enterocitima tankog crijeva i distalnom segmentu proksimalnih tubula bubrega, osigurava aktivni transport glukoze protiv njezinog koncentracijskog gradijenta uz korištenje natrijevog iona kao kofaktora. Spomenuti proces kosegmentalnog prijenosa omogućuje učinkovito unošenje glukoze u stanice crijeva, što je posebno važno tijekom obroka kada razine glukoze u lumenu crijeva rapidno rastu. Nakon što se glukoza apsorbira u enterocitima, ona se putem facilitirane difuzije prenosi u krvotok, gdje se distribuira do tkiva koja zahtijevaju energiju, poput mišića i mozga. Taj mehanizam osigurava stalan dotok glukoze u krvotok, neovisno o trenutnim razinama inzulina, što je neophodno za održavanje normalne funkcije tijela (1).

Inhibicija SGLT1, međutim, predstavlja dvosjekli mač. S jedne strane, smanjenje apsorpcije glukoze u crijevima kroz inhibiciju ovog transportera smanjuje nagle postprandijalne poraste razine glukoze, koji su povezani s povećanim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija. Na taj način, inhibicija SGLT1 doprinosi boljoj kontroli glikemije, smanjenju varijabilnosti razine glukoze u krvi i poboljšanju ukupnog metaboličkog profila. S druge strane, zbog svoje uloge u gastrointestinalnom traktu, inhibicija SGLT1 može dovesti do nuspojava povezanih s probavnim sustavom. Smanjenje apsorpcije glukoze urokuje osmotski poremećaj u crijevima, što posljedično rezultira proljevom, nadutošću i općom nelagodom u crijevima. Nuspojave mogu biti posebno izražene kod pacijenata koji su osjetljivi na promjene u crijevnoj apsorpciji ili kod onih koji konzumiraju velike količine ugljikohidrata u prehrani (3).

Dugoročna inhibicija SGLT1 može također imati implikacije na ukupnu nutritivnu apsorpciju, s obzirom na to da se smanjenjem apsorpcije glukoze može smanjiti i apsorpcija drugih hranjivih tvari, koje koriste slične mehanizme transporta. Ovo bi moglo rezultirati potencijalnim nutritivnim deficitima, osobito u populacijama s većim nutritivnim potrebama, poput trudnica, dojilja i djece. Nadalje, inhibicija SGLT1 može imati i neizravne učinke na metabolizam drugih šećera, poput galaktoze, koja se također apsorbira putem SGLT1, što dovodi do promjena u metabolizmu galaktoze i povezanih metaboličkih puteva, s potencijalnim posljedicama na metaboličko zdravlje pacijenata (4).

### **3.2. SGLT2**

SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) je visoko specifičan transportni protein smješten u proksimalnim tubulima bubrega, gdje ima važnu ulogu u održavanju glukoze homeostaze putem mehanizma reapsorpcije glukoze. Glukoza koja prolazi kroz glomerularnu filtraciju, ukoliko ne bi bila reapsorbirana, izgubila bi se putem urina, što bi dovelo do značajnog gubitka energije. SGLT2 je zadužen za reapsorpciju otprilike 90% filtrirane glukoze, čime osigurava da se većina ove vrijedne molekule vrati u cirkulaciju (1).

Proces reapsorpcije glukoze u bubrezima, koji je posredovan SGLT2 transporterom, od vitalnog je značaja za energetske balans organizma. Ovaj transporter funkcionira tako što koristi natrijev gradijent, omogućujući ko-transport jednog molekula natrija zajedno s jednim molekulom glukoze iz lumena proksimalnog tubula natrag u krvotok. Preostalih 10% glukoze, koje SGLT2 ne uspije reapsorbirati, apsorbira SGLT1 u kasnijem dijelu proksimalnog tubula (3).

Inhibicija SGLT2, koja se postiže primjenom SGLT2 inhibitora, dovodi do značajnog smanjenja reapsorpcije glukoze u bubrezima. Takav učinak rezultira povećanjem izlučivanja glukoze putem urina, što je poznato kao

glikozurija. Glikozurija inducirana SGLT2 inhibicijom smanjuje razinu glukoze u krvi neovisno o prisutnosti ili djelovanju inzulina, čineći ovaj mehanizam posebno korisnim u terapiji dijabetesa tipa 2, gdje je često prisutna inzulinska rezistencija (5).

Osim snižavanja razine glukoze u krvi, SGLT2 inhibicija također rezultira sekundarnim metaboličkim koristima. Povećano izlučivanje glukoze putem urina znači i gubitak kalorija, što može dovesti do smanjenja tjelesne mase. Ovo je značajan terapijski efekt, s obzirom na to da prekomjerna tjelesna masa i pretilost dodatno pogoršavaju stanje dijabetesa tipa 2. Gubitak tjelesne mase povezan s SGLT2 inhibicijom također pridonosi poboljšanju osjetljivosti na inzulin i smanjenju opterećenja na beta-stanice gušterače (4).

Pored metaboličkih prednosti, inhibicija SGLT2 pokazala je i druge pozitivne učinke, uključujući smanjenje krvnog tlaka. Mehanizam koji stoji iza ovog učinka uključuje osmotsku diurezu uzrokovanu glikozurijom, što rezultira gubitkom natrija i tekućine, te posljedičnim smanjenjem volumena cirkulirajuće krvi. Ovo djelovanje može dodatno smanjiti kardiovaskularni rizik kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, posebno onih s pridruženom hipertenzijom (4).

Inhibicija SGLT2 nosi značajne terapijske prednosti, ali također dolazi s potencijalnim rizicima koji zahtijevaju pažljivo praćenje i upravljanje. Pojačano izlučivanje glukoze putem urina, što je glavni mehanizam djelovanja SGLT2 inhibitora, rezultira hiperglikozurijom. Spomenuti proces, iako koristan za snižavanje razine glukoze u krvi, stvara povoljno okruženje za rast mikroorganizama u mokraćnim putevima. Glukoza u urinu djeluje kao hranjiva tvar za bakterije i gljivice, što može povećati rizik od razvoja urinarnih infekcija (UTI) i genitalnih infekcija, osobito kod žena (2).



Urinarne infekcije izazvane inhibicijom SGLT2 mogu varirati od blagih do ozbiljnih, uključujući infekcije donjeg urinarnog trakta (kao što je cistitis) ili, u težim slučajevima, pijelonefritis. Genitalne infekcije, poput vulvovaginalne kandidijaze kod žena ili balanopostitisa kod muškaraca, također su češće kod pacijenata koji koriste ove lijekove. Važno je napomenuti da su ove infekcije obično blage do umjerene i mogu se učinkovito liječiti antifungalnim ili antibakterijskim terapijama, ali ponovljene infekcije mogu zahtijevati prekid terapije (5).

Još jedan ozbiljan rizik povezan s inhibicijom SGLT2 je povećana sklonost razvoju dijabetičke ketoacidoze (DKA), iako u nešto atipičnom obliku koji se naziva euglikemijska ketoacidoza. Kod euglikemijske DKA, razine glukoze u krvi mogu biti normalne ili tek blago povišene, što otežava prepoznavanje stanja. SGLT2 inhibitori smanjuju razinu inzulina i povećavaju razinu glukagona, hormona koji potiče razgradnju masnih kiselina u ketone. Kada ketonska tijela prekomjerno narastu, dolazi do zakiseljavanja krvi, što rezultira ketoacidozom (6).

Rizik od DKA je posebno povišen u situacijama kada pacijenti smanjuju doze inzulina ili ga privremeno prekidaju, kao što je slučaj kod planiranja gubitka tjelesne mase, postova, ograničenog unosa hrane, dehidracije, ili tijekom akutnih bolesti poput infekcija. U takvim okolnostima, tijelo prelazi na korištenje masti kao glavnog izvora energije, što ubrzava stvaranje ketona i povećava rizik od ketoacidoze (5).

Prevenција DKA u bolesnika koji koriste SGLT2 inhibitore zahtijeva edukaciju o prepoznavanju ranih znakova ketoacidoze, redovito praćenje razina ketona, osobito u stresnim situacijama ili promjenama u prehranbenim navikama, i kontinuiranu prilagodbu doze inzulina. Pacijentima se savjetuje da ne smanjuju dozu inzulina naglo i da budu oprezni pri provođenju dijeta s niskim unosom ugljikohidrata ili tijekom posta (7).

Dodatni rizici povezani sa SGLT2 inhibitorima uključuju moguće smanjenje volumena krvi (hipovolemija) zbog osmotske diureze, što može dovesti do hipotenzije i vrtoglavice, osobito u starijih osoba ili onih s postojećim kardiovaskularnim bolestima. Također, postoji potencijal za gubitak elektrolita, uključujući natrij i kalij, što izaziva poremećaje elektrolitske ravnoteže i povećava rizik od srčanih aritmija (6).

Unatoč rizičnim faktorima, SGLT2 inhibitori ostaju vrijedna terapijska opcija za pacijente s dijabetesom tipa 2, zahvaljujući njihovoj sposobnosti da snižavaju razinu glukoze u krvi, potiču gubitak tjelesne mase, smanjuju krvni tlak i pružaju kardiovaskularne benefite. Međutim, uspjeh liječenja ovisi o pažljivom odabiru pacijenata, kontinuiranom praćenju mogućih nuspojava i sveobuhvatnoj edukaciji pacijenata u cilju optimizacije terapije (6).

## **4. MEDICINSKA KEMIJA SGLT INHIBITORA**

Medicinska kemija SGLT inhibitora obuhvaća dizajn, sintezu i karakterizaciju tih spojeva, s ciljem poboljšanja njihove učinkovitosti i selektivnosti, te smanjenja nuspojava. Ciljevi u razvoju SGLT inhibitora uključuju postizanje visoke učinkovitosti i selektivnosti za ciljani transporter, smanjenje potencijalnih nuspojava, te poboljšanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava kako bi se osigurala optimalna bioraspoloživost i dugotrajna učinkovitost kod pacijenata. U ovom se poglavlju istražuje kemijska struktura i mehanizam djelovanja SGLT inhibitora, uključujući njihovu kemijsku modifikaciju koja poboljšava farmakokinetičke i farmakodinamičke karakteristike. Razmatra se kako strukturalne promjene utječu na učinkovitost i specifičnost ovih lijekova, kao i kako se inovativni pristupi u medicinskoj kemiji koriste za nadilaženje trenutnih izazova i proširenje primjene ovih lijekova. Proučavaju se i metode sinteze koje omogućuju razvoj novih generacija SGLT inhibitora, s posebnim naglaskom na poboljšanje njihove sigurnosti i tolerabilnosti (2).

### **4.1. RAZVOJ SGLT INHIBITORA**

Razvoj SGLT inhibitora rezultat je dugotrajnog istraživanja koje seže unatrag više od jednog stoljeća, a proces je započeo otkrićem prirodnog spoja florizina koji se kasnije razvija kroz pionirske radove brojnih znanstvenika koji su pridonijeli pojašnjenju molekularnih mehanizama transporta glukoze i razvoju lijekova koji danas imaju kliničku primjenu (9).

Florizin, prirodni glukozid iz kore jabuke i drugih voćki, prvi put izoliran i istražen u 19. stoljeću. Pažnju znanstvenika privukao je zbog svoje sposobnosti da izazove glikozuriju (izlučivanje glukoze u urinu), čime je postao alat za proučavanje bubrežne funkcije i metabolizma glukoze. Florizin je prvi put opisao francuski znanstvenik Charles-Frédéric Gerhardt 1835. godine. Kasnije, 1886. godine, Joseph von Mering, njemački liječnik i fiziolog, uočio je da florizin uzrokuje glikozuriju kada se daje životinjama.

Njegovo otkriće dovelo je do prvih spekulacija o postojanju mehanizma kojim bubrezi reapsorbiraju glukozu iz filtrata urina. Unatoč njegovom potencijalu kao alata za istraživanje, florizin se nije mogao koristiti kao terapijski lijek zbog svojih nepoželjnih farmakokinetičkih svojstava, uključujući nisku oralnu biodostupnost i nuspojave poput gastrointestinalnih problema (8).

Sredinom 20. stoljeća, znanstvenici su počeli shvaćati važnost membrane bubrežnih stanica i mehanizme prijenosa glukoze, za što su zaslužni fiziolozi Ernst Knipplinger i Paul Crane, koji su u ranim 1960-im godinama počeli istraživati natrij-glukozne kotransportere. Upravo je Crane bio taj koji je 1960. predložio "natrij-glukoza kotransportnu hipotezu", što su kasnije potvrdila i dodatna istraživanja. Ova teorija sugerirala je da su transport glukoze i natrija povezani te da je njihovo kretanje kroz staničnu membranu međusobno ovisno (9).

Identifikacija specifičnih transportera SGLT1 i SGLT2 dogodila se tijekom 80-ih i 90-ih godina, kada su istraživači počeli razdvajati funkcije ovih dvaju proteina. Posebno važan bio je rad biologa M. Wrighta, koji je sa svojim timom pokazao da SGLT2 dominira u proksimalnim tubulima bubrega, dok je SGLT1 aktivniji u crijevima (8).

Florizin je poslužio kao model za razvoj sintetskih SGLT inhibitora. Glavni izazov bio je razviti molekule s većom selektivnošću prema SGLT2 i poboljšanom farmakokinetikom, kako bi se izbjegle nuspojave koje su pratile upotrebu florizina. Ovaj zadatak preuzele su brojne farmaceutske tvrtke, uključujući Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals i Boehringer Ingelheim (8).

Tijekom 90-ih godina, znanstvenici su počeli sintetizirati derivate florizina s ciljem stvaranja spojeva koji bi bili selektivniji prema SGLT2 transporteru. Značajan napredak ostvaren je kada je otkriveno da modifikacija

glikozidnog dijela florizina može povećati njegovu specifičnost i učinkovitost (9).

Prvi uspjeh u ovoj liniji istraživanja bio je razvoj dapagliflozina, koji je postao prvi SGLT2 inhibitor odobren za kliničku uporabu. Dapagliflozin, kojeg su zajednički razvili Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca, prošao je opsežna predklinička i klinička ispitivanja, što je dovelo do njegovog odobrenja od strane FDA 2012. godine. Dapagliflozin je pokazao visoku selektivnost za SGLT2, uz minimalnu inhibiciju SGLT1, čime je smanjio rizik od gastrointestinalnih nuspojava, dok je zadržao učinkovitost u smanjenju razine glukoze u krvi (8).

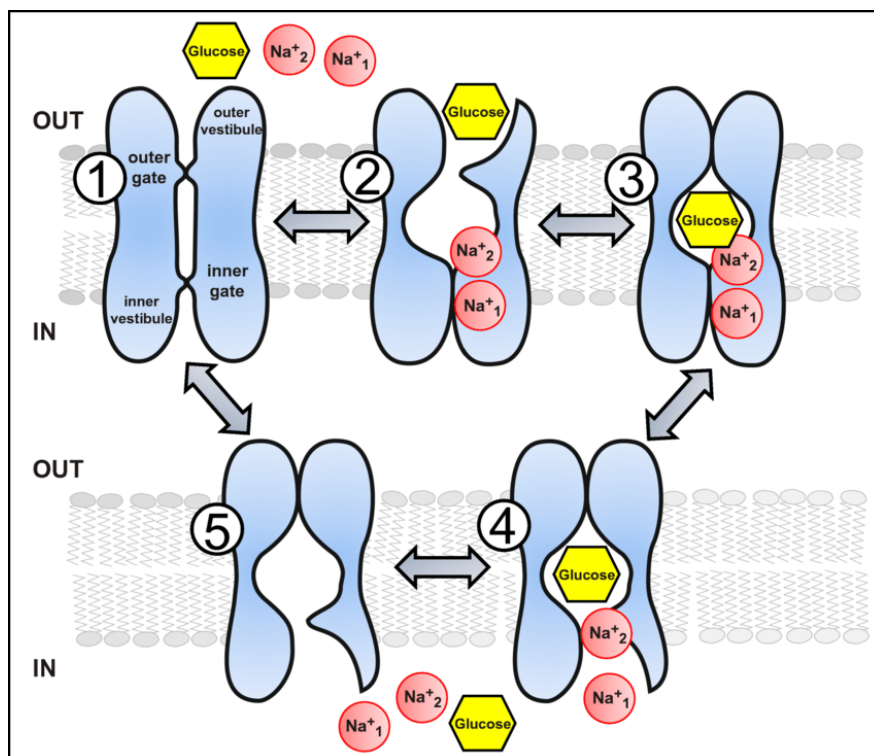
Nakon dapagliflozina, slijedili su drugi SGLT2 inhibitori poput kanagliflozina (Janssen Pharmaceuticals) i empagliflozina (Boehringer Ingelheim). Lijekovi su se pokazali izuzetno djelotvornima, ne samo za kontrolu razine glukoze u krvi, već i za smanjenje kardiovaskularnog rizika, što je potvrđeno velikim kliničkim ispitivanjima poput EMPA-REG OUTCOME studije za empagliflozin (9).

Daljnja istraživanja usmjerena su na razvoj inhibitora koji bi ciljano inhibirali i SGLT1 i SGLT2 transportere. Sotagliflozin, koji je razvila tvrtka Lexicon Pharmaceuticals, postao je prvi dualni inhibitor SGLT1 i SGLT2 koji je ušao u kliničku primjenu. Osim što nudi prednosti inhibicije oba transportera, te je učinkovit čak i kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, sotagliflozin je također bio predmet brojnih kliničkih ispitivanja, koja su pokazala da može biti učinkovit kao dodatak terapiji inzulinom kod dijabetesa tipa 1. FDA (U.S. Food and Drug Administration) je postavila vrlo specifične indikacije koje se odnose na njegovu upotrebu te ga odobrila isključivo za liječenje dijabetesa tipa 1 kao dodatak inzulinu. Međutim, njegova primjena je ograničena na određene pacijente s dijabetesom tipa 1 koji ne mogu postići zadovoljavajuću kontrolu glukoze u krvi uz standardnu terapiju inzulinom i koji imaju indeks tjelesne mase (BMI) od najmanje 27

kg/m<sup>2</sup>. Dakle, njegova upotreba nije odobrena za dijabetes tipa 2 niti za pacijente s dijabetesom tipa 1 koji nemaju problem s regulacijom tjelesne mase (10).

## 4.2. KEMIJSKI PROFIL

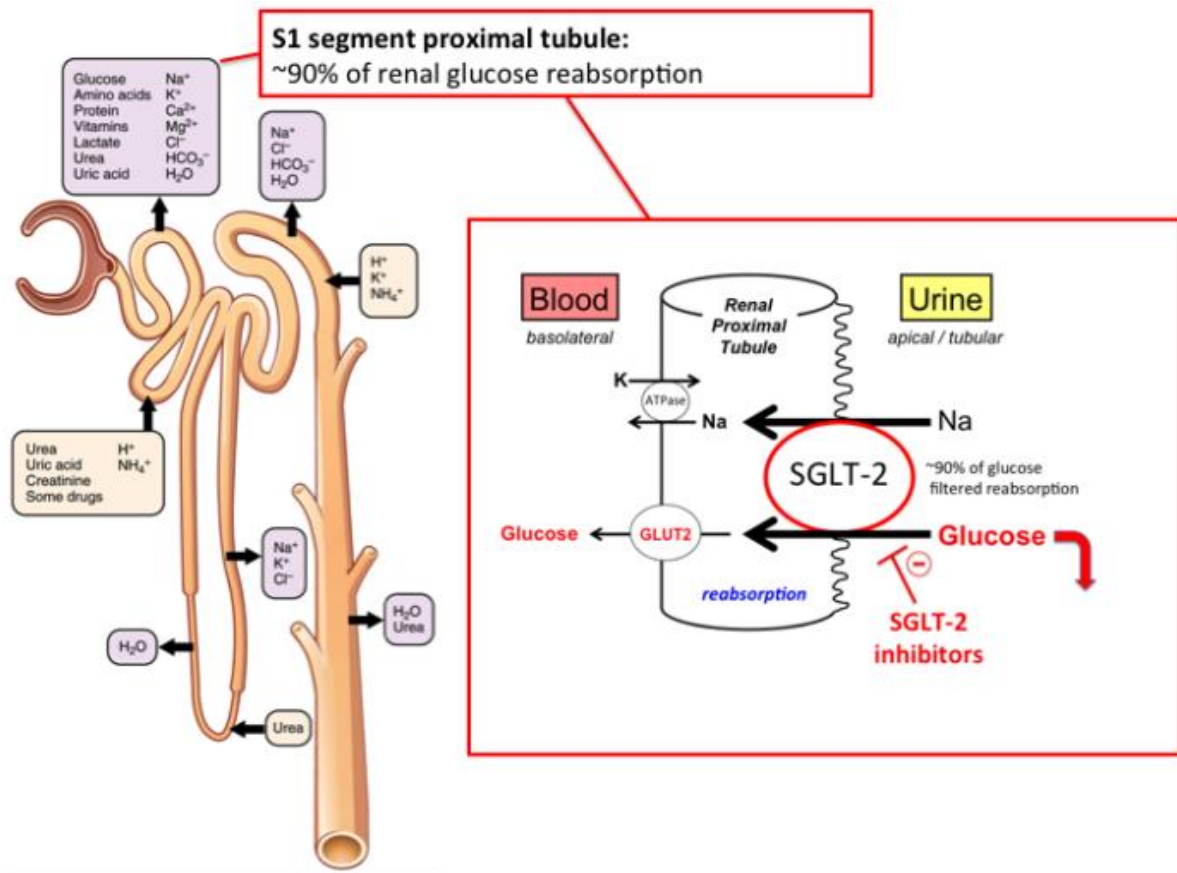
Kemijski profil SGLT inhibitora ključan je za shvaćanje njihova mehanizma djelovanja, selektivnosti, te njihovih terapijskih potencijala i nuspojava. Selektivni SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin i kanagliflozin), kao i dualne SGLT1/2 inhibitori (sotagliflozin) su male molekule dizajnirane za ciljano blokiranje natrij-glukočnih kotransportera (SGLT) u tijelu (11).



**Slika 1. Kinetički model SGLT1 transportera: mehanizam vezanja glukoze i natrija.** Preuzeto s Pflügers Archiv - European Journal of Physiology.

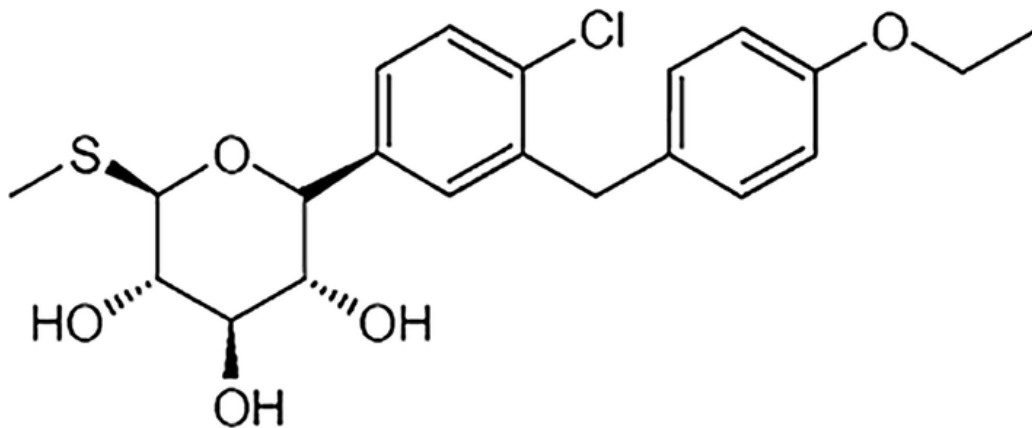
Kemijska struktura SGLT inhibitora varira, no većina tih spojeva dijeli osnovne strukturne karakteristike koje omogućuju njihovu funkcionalnost kao inhibitora. Osnovni sklop većine SGLT inhibitora uključuje benzoil-glikozidne ili slične aril-glikozidne okvire. Primjerice, empagliflozin, jedan

od najpoznatijih selektivnih SGLT2 inhibitora, posjeduje benzoil-glikozidnu strukturu s modificiranim aromatskim prstenom. Sapglicflozin i kanagliflozin koriste sličan okvir, ali s različitim supstituentima koji poboljšavaju njihovu učinkovitost i specifičnost za SGLT2 (2).



**Slika 2. Mehanizam djelovanja SGLT-2 inhibitora u bubrezima.** Preuzeto s NatureReviews Nephrology.

Dualni SGLT1/2 inhibitori imaju složeniju strukturu koja omogućava njihovu interakciju s oba transportera. Sotagliflozin, na primjer, sadrži dvostruki benzoil-glikozidni okvir, prilagođen za inhibiciju SGLT1 i SGLT2. Dualna aktivnost ima složenije mehanizme djelovanja, uključujući smanjenje postprandijalnih porasta razine glukoze (PPG) putem inhibicije SGLT1 i smanjenje bazalnih razina glukoze putem inhibicije SGLT2 (11).



**Slika 3. Kemijska struktura sotagliflozina: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-6-methylsulfanyloxane-3,4,5-triol).** Preuzeto s Cradiovascular Diabetology.

Temeljni element strukture sotagliflozina je C-glikozidna veza između aromatskog prstena i glukozne jedinice, koja je stabilnija od O-glikozidne veze. Sotagliflozin također sadrži benzoil-glikozidni okvir, zajednički mnogim SGLT inhibitorima. Dva arilna prstena u strukturi sotagliflozina ključna su za njegovu fleksibilnost prema oba SGLT transportera. Specifični supstituenti na ovim prstenovima povećavaju afinitet lijeka prema oba transportera te omogućuju inhibiciju SGLT1 u crijevima i SGLT2 u bubrezima (2).

Dakle, SGLT inhibitori djeluju tako da kompetitivno inhibiraju vezanje glukoze na specifične SGLT transportere, blokirajući prijenos glukoze preko stanične membrane. Ovi inhibitori konkuriraju prirodnoj supstanci, glukozi, pri vezanju na aktivna mjesta transportera. Na primjer, kada se SGLT2 blokira, glukoza koja se normalno reapsorbira iz filtrirane krvi u proksimalnim tubulima bubrega se ne može prenositi, što rezultira njenim povećanim izlučivanjem u urin. Ovo smanjuje razinu glukoze u krvi, što doprinosi liječenju dijabetesa tipa 2. Nasuprot tome, inhibicija SGLT1 u crijevima smanjuje apsorpciju glukoze iz hrane, što smanjuje postprandijalne razine glukoze u krvi. SGLT1 inhibitori imaju tendenciju da uzrokuju gastrointestinalne nuspojave zbog njihove funkcije u crijevima, no



njihova sposobnost da smanje razinu glukoze u krvi vrlo je korisna, osobito u kombinaciji s SGLT2 inhibitorima (12).

Medicinska kemija SGLT inhibitora koristi napredne metode sinteze za razvoj novih SGLT inhibitora s boljim terapijskim svojstvima. Neke od metoda koje se koriste za sintezu u industriji su katalitička asimetrična sinteza (stvaranje molekula s visokim stupnjem stereoizomerne čistoće), Suzuki-Miyaura spajanje (koristi se za izgradnju složenih arilnih struktura), klik kemija (brzo dodavanje funkcionalnih skupina za poboljšanje farmakokinetičkih svojstava lijeka), ugljikovanje (dodavanje ugljičnih lanaca koji poboljšavaju lipofilnost i staničnu penetraciju), prostorna kontrola kemijske reaktivnosti (koristi zaštitne skupine za preciznu sintezu složenih molekula) te mikrovalno potpomognuta sinteza (ubrzava kemijske reakcije i smanjuje vrijeme razvoja lijekova) (2).

### **4.3. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA**

SGLT inhibitori su dizajnirani tako da imaju povoljne farmakokinetičke osobine kao što su visoka oralna bioraspoloživost i produljeni poluživot, što omogućuje primjenu lijekova samo jednom dnevno i time poboljšava adherenciju pacijenata na terapiju i njihovu suradljivost. Nakon peroralne primjene, većina SGLT inhibitora brzo se apsorbira iz probavnog trakta, dostižući maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar 1-2 sata. Zahvaljujući brzom apsorpciji, lijekovi vrlo brzo djeluju i pružaju učinkovitu kontrolu glikemije. Primjeri su dapagliflozin i empagliflozin, čija je maksimalna koncentracija u plazmi postignuta unutar 1-2 sata od peroralne administracije (11).

Metabolizam SGLT inhibitora pretežno se odvija u jetri. Ovi lijekovi se podvrgavaju oksidaciji i glukuronidaciji, procesima koji rezultiraju pretvorbom aktivnih tvari u njihove inaktivne metabolite. Ovi metabolički putevi osiguravaju da aktivni spojevi budu eliminirani iz organizma, smanjujući tako rizik od nakupljanja i potencijalnih toksičnih učinaka.

Metaboliti koji nastaju tijekom ovog procesa obično su bez aktivnosti na SGLT transporterima i stoga ne utječu na terapijski učinak lijeka (1).

Izlučivanje SGLT inhibitora uglavnom se odvija putem bubrega. To je u skladu s njihovim ciljanjem na renalni SGLT2 i pruža dodatnu prednost u kontekstu bubrežnih bolesti. Veći dio lijeka se izlučuje urinom, a to može biti korisno u slučaju pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega jer omogućuje kontrolu glikemije dok se istovremeno smanjuje opterećenje na jetru. Kod nekih inhibitora, poput empagliflozina, značajan dio lijeka izlučuje se putem urina, dok se manji dio izlučuje putem fecesa (1).

Farmakodinamičke karakteristike SGLT inhibitora osiguravaju učinkovitu kontrolu razine glukoze u krvi različitim mehanizmima. Selektivni SGLT2 inhibitori djeluju blokiranjem reapsorpcije glukoze u proksimalnim tubulima bubrega. Time se omogućuje izlučivanje viška glukoze kroz urin, što dovodi do smanjenja razine glukoze u krvi. Važna prednost ovih inhibitora je što njihova sposobnost smanjenja glukoze u krvi nije povezana s povećanjem rizika od hipoglikemije, jer njihovo djelovanje nije ovisno o lučenju inzulina. Osim što snižavaju razinu glukoze u krvi, SGLT2 inhibitori pokazali su korisne učinke na tjelesnu težinu i krvni tlak. Ovi učinci dodatno doprinose poboljšanju metaboličkog profila pacijenata s dijabetesom tipa 2, čineći ih poželjnim opcijama u liječenju. Smanjenje tjelesne mase pritom pomaže u poboljšanju inzulinske osjetljivosti i smanjenju kardiovaskularnog rizika (10).

Antihipertenzivni učinak (sposobnost lijeka ili terapije da snižava povišeni krvni tlak) SGLT inhibitori postižu djelomično smanjenjem reapsorpcije natrija u bubrezima, što dovodi do povećane ekskrecije natrija putem urina i posljedičnog smanjenja volumena tekućine u krvnim žilama. Smanjenjem volumena krvi koja cirkulira, dolazi do smanjenja pritiska na stijenke krvnih žila. Nefroprotektivni učinak (sposobnost lijeka ili terapije da štiti bubrege od oštećenja ili pogoršanja funkcije) kod SGLT inhibitora, povezan je sa

smanjenjem intraglomerularnog tlaka, što je pritisak unutar glomerula – mreže malih krvnih žila u bubrezima koja filtrira krv. SGLT inhibitori, dakle, smanjuju reapsorpciju glukoze i natrija u proksimalnim tubulima bubrega, što rezultira smanjenjem ovog pritiska i smanjenjem proteinurije, tj. prisutnosti proteina u urinu, što je znak oštećenja bubrega. Dugoročno, ovaj učinak pomaže u očuvanju bubrežne funkcije i smanjuje rizik od napredovanja kronične bubrežne bolesti (11).

## **4. KLINIČKA PRIMJENA**

Klinička praksa odnosi se na svakodnevnu primjenu medicinskih znanja, vještina i tehnologija u liječenju pacijenata. U ovom kontekstu, primjena SGLT inhibitora prelazi granice teorijskih studija i istraživanja, ulazeći u sferu gdje se terapijski učinci, nuspojave i dugoročni ishodi ovih lijekova promatraju u različitim populacijama pacijenata. Kroz kliničku praksu, medicinski stručnjaci testiraju, procjenjuju i prilagođavaju upotrebu SGLT inhibitora, uzimajući u obzir specifične potrebe pojedinih pacijenata, njihove komorbiditete, te odgovor na terapiju. Naredno se poglavlje fokusira na primjenu SGLT inhibitora u stvarnoj medicinskoj praksi, istražujući kako su ovi lijekovi utjecali na liječenje i upravljanje različitim zdravstvenim stanjima. Analiziraju klinička ispitivanja, stvarnu učinkovitost i sigurnost ovih lijekova, a cilj je pružiti sveobuhvatan pregled njihovog utjecaja na zdravlje pacijenata te razmotriti buduće smjerove u njihovoj primjeni. Razmatrat će se i budući pravci u primjeni ovih lijekova, s naglaskom na personaliziranu medicinu, gdje će individualne karakteristike pacijenata odigrati veliku ulogu u odabiru terapije.

### **4.1. PRIMJENA SGLT2 INHIBITORA IZVAN DIJABETESA TIP 2**

#### **4.1.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI**

SGLT2 inhibitori su se izvan svojeg primarnog indikacijskog okvira pokazali kao izuzetno korisni u liječenju kardiovaskularnih bolesti, s posebnim naglaskom na srčanu insuficijenciju. Naime, klinička ispitivanja pružaju čvrste dokaze o njihovim kardioprotektivnim učincima, što ih čini važnim alatom u upravljanju srčanom insuficijencijom i drugim kardiovaskularnim stanjima (13).

Najvažniji doprinos SGLT2 inhibitora u liječenju srčane insuficijencije je njihova sposobnost smanjenja simptoma ovog stanja. U ispitivanjima DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart

Failure) i EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction), pokazano je da ovi lijekovi značajno smanjuju intenzitet simptoma srčane insuficijencije i poboljšavaju individualne ishode pacijenata. Studija DAPA-HF pokazala je kako je dapagliflozin smanjio učestalost primarnog ishodnog događaja (smrt od kardiovaskularnih uzroka ili hospitalizacija zbog zatajenja srca) na 16.3% u usporedbi s 21.2% u placebo grupi. Ovo predstavlja apsolutno smanjenje rizika od 4.9% i relativno smanjenje rizika od 26% (HR 0.74, 95% CI 0.65-0.85,  $p < 0.001$ ). U studiji EMPEROR-Reduced, empagliflozin je smanjio primarni ishod na 19.4% u odnosu na 24.7% u placebo grupi, s apsolutnim smanjenjem rizika od 5.3% i relativnim smanjenjem rizika od 25% (HR 0.75, 95% CI 0.65-0.86,  $p < 0.001$ ). Pacijenti su izvještavali o smanjenju simptoma otežanog disanja i umora, što ukazuje na poboljšanje ukupne funkcionalne sposobnosti i kvalitete života. Takvi učinci doprinose boljoj podnošljivosti svakodnevnih aktivnosti i smanjuju osjećaj iscrpljenosti koji često prati srčanu insuficijenciju (14).

Osim što smanjuju intenzitet simptome, SGLT2 inhibitori značajno smanjuju broj hospitalizacija, što ne samo da poboljšava kvalitetu života pacijenata, već i smanjuje troškove zdravstvene skrbi povezane s liječenjem komplikacija srčane insuficijencije. Nadalje, SGLT2 inhibitori su pokazali značajne kardioprotektivne učinke. Smanjenje rizika od velikih kardiovaskularnih događaja (srčani i moždani udar) dodatno potvrđuje njihovu ulogu u zaštiti kardiovaskularnog zdravlja (13).

Iako sotagliflozin ima potencijalne koristi za kardiovaskularni sustav, posebno kroz smanjenje glukoze i krvnog tlaka, njegova primjena u kontekstu kardiovaskularnih bolesti još uvijek nije u potpunosti istražena. Za razliku od selektivnih SGLT2 inhibitora koji su dokazano smanjili rizik od kardiovaskularnih incidenata kod pacijenata s dijabetesom tipa 2, sotagliflozinova dualna inhibicija SGLT1 i SGLT2 zahtijeva dodatna istraživanja kako bi se razumjeli njegovi učinci na kardiovaskularni sustav.

Ipak, SOLOIST-WHF ispitivanje je pokazalo da sotagliflozin smanjuje rizik od hospitalizacije zbog srčanog zatajenja i kardiovaskularne smrti kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 i nedavno pogoršanom srčanom insuficijencijom (hospitalizacija zbog srčanog zatajenja ili primanje intravenske terapije). Smanjenje rizika bilo je primjetno već nakon nekoliko tjedana od početka liječenja. SCORED ispitivanje sugerira da sotagliflozin smanjuje kombinirani rizik od hospitalizacije zbog srčanog zatajenja i kardiovaskularne smrti, te ukupnu učestalost hospitalizacije zbog srčanog zatajenja (15).

#### **4.1.2. BUBREŽNE BOLESTI**

SGLT2 inhibitori poput dapagliflozina i empagliflozina usporavaju progresiju kronične bolesti bubrega (CKD) kroz nekoliko mehanizama. Osim što poboljšavaju funkciju glomerula smanjenjem intrarenalnog tlaka i smanjenjem glomerularne hipertenzije, ovi lijekovi djeluju tako što smanjuju intraglomerularni tlak, čime se smanjuje opterećenje na glomerularnu membranu i usporava daljnje oštećenje bubrega. Važan indikator bubrežnog oštećenja je albuminurija, odnosno povišene koncentracije albumina u urinu. SGLT2 inhibitori značajno smanjuju razinu albumina u urinu, što sugerira smanjenje oštećenja bubrežnih filtracijskih struktura. Smanjenje u koncentraciji albumina u urinu povezano je s poboljšanjem ukupne funkcije bubrega, čime se doprinosi očuvanju bubrežnog zdravlja (16).

Kada se koriste u kombinaciji s drugim standardnim lijekovima za liječenje CKD, poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili antagonista angiotenzinskih receptora (ARBs), SGLT2 inhibitori pokazuju sinergističke učinke u poboljšanju bubrežne funkcije. Na taj način, postali su važan dio terapijskog arsenala u liječenju CKD. Rezultati kliničkih ispitivanja, uključujući studije CREDENCE i DAPA-CKD, jasno potvrđuju prednosti SGLT2 inhibitora u liječenju kronične bolesti bubrega (CKD). U

studiji CREDENCE, kanagliflozin je pokazao smanjenje rizika od napredovanja CKD za 30% i smanjenje rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja za 20%. Slično tome, u studiji DAPA-CKD, dapagliflozin je postigao smanjenje razine albumina u urinu za 40% i usporio progresiju bolesti za 39%, uz poboljšanje bubrežne funkcije (17).

#### **4.1.3. GUBITAK TEŽINE**

Osim generalnog gubitka tjelesne mase, SGLT2 inhibitori su pokazali potencijal u smanjenju abdominalne pretilosti, povezanom s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih poremećaja. U studiji EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin je rezultirao prosječnim gubitkom tjelesne mase od oko 2 kg, uz poboljšanja u krvnom tlaku i lipidnom profilu. Kanagliflozin je u studiji CANVAS pokazao prosječan gubitak tjelesne mase od 3-4 kg i poboljšanje pokazatelja krvnog tlaka i lipida. U studiji DAPA-HF, dapagliflozin je također pridonio gubitku tjelesne mase, što može pomoći u upravljanju srčanom insuficijencijom. Nadalje, studija DECLARE-TIMI 58 je potvrdila smanjenje tjelesne mase od 2-3 kg uz poboljšanja u krvnom tlaku i lipidnom profilu kod pacijenata koji su primali dapagliflozin (17).

Širenje utjecaja na metabolički sindrom također predstavlja značajnu prednost. Metabolički sindrom obuhvaća niz stanja uključujući hipertenziju, dislipidemiju (nepravilnosti u lipidnom profilu) i inzulinsku rezistenciju. Smanjenje tjelesne mase i poboljšanje lipidnog profila, uz smanjenje abdominalne pretilosti, mogu značajno pomoći u kontroli i upravljanju tim stanjima. Primjerice, smanjenje tjelesne mase može poboljšati inzulinsku osjetljivost, dok poboljšanje lipidnog profila može pomoći u normalizaciji razina kolesterola i triglicerida, čime se dodatno smanjuje rizik od kardiovaskularnih komplikacija (16).

#### **4.1.4. ONKOLOGIJA**

Studije sugeriraju da povećano izlučivanje glukoze uslijed primjene SGLT2 inhibitora može imati utjecaj na rast tumorskih stanica, što otvara mogućnosti za inovativne pristupe u onkologiji. Glukoza je temeljni izvor energije za tumorske stanice, koje imaju pojačane potrebe za ovim šećerom zbog visokog tempa rasta i metabolizma. Istraživanja su pokazala da ovi lijekovi mogu imati antiproliferativni učinak na različite vrste tumora, uključujući rak jetre, gušterače, prostate, crijeva, pluća i dojke (18).

Preliminarna istraživanja na životinjama sugeriraju da povećano izlučivanje glukoze uslijed primjene SGLT2 inhibitora može usporiti rast tumorskih stanica, budući da tumori često ovise o glukozi za svoju energiju. Iako su neki tumori pokazali prisutnost SGLT2, čini se da je antikancerogeni učinak tih lijekova neovisan o SGLT2. SGLT2 inhibitori ne samo da smanjuju razinu glukoze u krvi, već mogu i smanjiti tjelesnu masu, što može dodatno utjecati na metaboličke aspekte raka. Trenutno se istražuju mehanizmi djelovanja ovih lijekova u kontekstu onkologije, a njihova primjena u kombinaciji s drugim terapijama mogla bi poboljšati kliničke ishode (19).

Međutim, važno je napomenuti da su ovi rezultati preliminarni i da je potrebno mnogo daljnjih istraživanja kako bi se potpuno razumjeli mehanizmi kroz koje SGLT2 inhibitori utječu na tumorske stanice i kako bi se procijenila njihova klinička primjena u onkologiji. Trenutne studije pružaju osnovu za buduća istraživanja koja će ispitati učinkovitost i sigurnost ovih lijekova u liječenju raka, kao i njihovu ulogu u kombinaciji s drugim onkološkim terapijama (20).



## **4.2. PRIMJENA SGLT1 INHIBITORA IZVAN DIJABETESA TIP 2**

### **4.2.1. CRIJEVNE BOLESTI**

Kod upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), patogeneza bolesti uključuje kompleksnu interakciju između imunološkog sustava, crijevne mikroflore i epitelnih stanica crijeva. U ovim stanjima, kronična upala crijeva rezultira oštećenjem crijevne barijere, te omogućuje ulazak patogena i proinflamatornih tvari u crijevni zid (21).

SGLT1 inhibitori, smanjenjem apsorpcije glukoze, moduliraju energetski unos crijevnih epitelnih stanica, utječući na njihov metabolizam i upalni odgovor. Snižavanjem dostupnosti glukoze unutar crijevnog epitela, smanjuje se proliferacija proinflamatornih stanica, kao i proizvodnja proupalnih citokina.

Promjene u dostupnosti nutrijenata, poput glukoze, utječu na sastav i funkciju crijevne mikroflore. Povećana prisutnost glukoze u crijevima, potaknuta djelovanjem SGLT1 inhibitora, dovodi do pojačane fermentacije glukoze od strane crijevnih mikroba, što rezultira većom proizvodnjom kratkolančanih masnih kiselina (SCFA), odnosno butirata, acetata i propionata. Butirična kiselina služi kao primarni izvor energije za enterocite i ima vrlo povoljan učinak na zdravlje crijeva. Ipak, promjene u omjerima i količinama različitih SCFA imaju različite biološke učinke na crijevni mikrobiom i na regulaciju upalnih procesa. Dok smanjena proizvodnja butirata oslabljuje zaštitnu funkciju crijevne barijere, što može dovesti do povećane propusnosti crijeva ("leaky gut") i posljedične upale, višak određenih SCFA, u neadekvatnom omjeru, mijenja signalizaciju između stanica i utječe na imunološki odgovor, te potencijalno povećava rizik od upalnih bolesti. Stoga, SCFA općenito nisu proupalni metaboliti, no njihova povećana proizvodnja može imati zaštitne učinke na crijeva, osobito u kontekstu protuupalnih svojstava butirata (22).

Što se tiče sindroma iritabilnog crijeva (IBS), poremećaji u apsorpciji glukoze mogu dovesti do promjena u osmolarnosti u crijevnom lumenu, što utječe na pokretljivost crijeva i pojavu simptoma poput nadutosti, bolova i proljeva. Inhibicija SGLT1 može pomoći u stabilizaciji osmotskog balansa, smanjiti osmotski stres i spriječiti prekomjerno nakupljanje vode u crijevima (21).

S obzirom na njihovu ulogu u smanjenju apsorpcije glukoze, postoji mogućnost da dugotrajna inhibicija SGLT1 može dovesti do nutritivnih deficita ili pogoršanja simptoma kod osjetljivih pacijenata, osobito kod onih s već postojećim malapsorpcijskim sindromima ili pothranjenošću. Stoga je klinička primjena SGLT1 inhibitora u liječenju crijevnih bolesti složena i zahtijeva individualiziran pristup, s pažljivim praćenjem pacijenata kako bi se izbjegli potencijalni neželjeni učinci (23).

#### **4.2.2. BUBREŽNE BOLESTI**

Kronična bubrežna bolest (CKD) predstavlja ozbiljan zdravstveni problem, s progresivnim gubitkom bubrežne funkcije koji može dovesti do završne faze bubrežne bolesti i potrebe za dijalizom ili transplantacijom bubrega. Mehanizam koji pridonosi progresiji CKD-a je glomerularna hiperfiltracija, stanje u kojem se povećava tlak unutar glomerula, što dovodi do oštećenja bubrežnog tkiva i gubitka funkcionalnih nefrona. U tom kontekstu, inhibicija natrij-glukoza kotransportera tip 1 (SGLT1) obećavajući je terapijski pristup (24).

Inhibicija SGLT1 u bubrežnim tubulima smanjuje apsorpciju glukoze i natrija, što dovodi do smanjenja intraglomerularnog tlaka. Smanjenjem ovog tlaka, SGLT1 inhibitori doprinose očuvanju bubrežne strukture i funkcije te sprječavaju daljnje oštećenje glomerula i progresiju bolesti. Ovaj učinak posebno je važan kod pacijenata u ranoj fazi CKD-a, gdje se terapijska intervencija može usmjeriti na usporavanje napredovanja bolesti i smanjenje rizika od razvoja završne faze bubrežne bolesti (24).

Osim smanjenja glomerularne hiperfiltracije, inhibicija SGLT1 smanjuje i proteinuriju. Proteinurija, odnosno prisutnost proteina u urinu, ne samo da je pokazatelj oštećenja bubrega već i dodatno doprinosi napredovanju CKD-a. Proteini koji se filtriraju kroz oštećene glomerule mogu uzrokovati upalu i fibrozu u bubrežnom tkivu, što dodatno pogoršava bubrežnu funkciju. Smanjenjem proteinurije, SGLT1 inhibitori djeluju protektivno na bubrege i usporavaju proces njihova oštećenja (25).

Primjena SGLT1 inhibitora u liječenju kronične bubrežne bolesti nosi rizik od dehidracije zbog povećanog izlučivanja urina (osmotska diureza), smanjene sposobnosti koncentracije, što je posebno opasno kod pacijenata s već kompromitiranom funkcijom bubrega, te pogoršanja proteinurije kod pacijenata koji su osjetljivi na promjene u intraglomerularnom tlaku (25).

#### **4.2.3. NEUROLOGIJA**

Neurodegenerativne bolesti kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest povezane su s oksidativnim stresom, upalom i poremećajem energetskeg metabolizma u mozgu. SGLT1 inhibitori, poput sotagliflozina, igraju ulogu u smanjenju tih štetnih procesa. Studije su pokazale da inhibicija SGLT1 smanjuje razine glukoze u crijevima i time smanjuje njen unos u krv, što posljedično smanjuje razinu glukoze u mozgu. Ova promjena utječe na smanjenje oksidativnog stresa i upalnih procesa koji doprinose neurodegeneraciji (26).

Istraživanja provedena na životinjskim modelima Alzheimerove bolesti pokazala su poboljšanje simptoma kognitivnog opadanja uz primjenu SGLT1 inhibitora, s rezultatima koji sugeriraju usporavanje napredovanja bolesti. Studije na pacijentima s Parkinsonovom bolešću također su pokazale da smanjenje glukoze u crijevima utječe na motorne simptome i kvalitetu života (27).

Dijabetes melitus povezan je s različitim neurološkim komplikacijama, uključujući dijabetičku encefalopatiju, koja se manifestira kognitivnim poremećajima. SGLT1 inhibitori, smanjujući razinu glukoze u crijevima, također smanjuju razinu glukoze u mozgu, te poboljšavaju funkciju neuronskih stanica i smanjujući neurološke simptome. Istraživanja su pokazala poboljšanje kognitivne funkcije i kvalitete života kod pacijenata s dijabetesom koji koriste SGLT1 inhibitore. Kliničko istraživanje pokazalo je poboljšanje u testovima memorije i koncentracije kod pacijenata koji su koristili sotagliflozin u kombinaciji s drugim terapijama za dijabetes (27).

S obzirom na složenost i dinamičnost cerebralnog metabolizma glukoze, daljnja istraživanja trebaju rasvijetliti dugoročne učinke SGLT1 inhibitora na zdravlje mozga te razviti strategije za optimalnu primjenu ovih lijekova u neurološkim poremećajima (26).

## 5. ZAKLJUČAK

Primjena inhibitora SGLT1 i SGLT2 izvan okvira konvencionalnog liječenja dijabetesa tipa 2 (T2DM) otvara nove mogućnosti za terapijske intervencije u različitim kliničkim kontekstima, uključujući kardiovaskularne bolesti, bubrežnu insuficijenciju i onkologiju. Ipak, njihova proširena primjena dolazi s određenim izazovima i rizicima koji zahtijevaju pažljivo razmatranje i nadzor.

Jedan od njih je svakako povećani rizik od dijabetičke ketoacidoze (DKA), koja može nastati kada tijelo proizvodi visoke razine ketonskih tijela zbog nedostatka inzulina. Iako je DKA češće povezana s dijabetesom tipa 1 (T1DM), istraživanja su pokazala da inhibitori SGLT2, a posebno u kontekstu dualne primjene sa SGLT1 inhibitorima poput sotagliflozina, povećavaju rizik od euglikemijske DKA. Osim DKA, primjena SGLT1 i SGLT2 inhibitora izvan okvira liječenja dijabetesa također nosi rizike povezane s drugim metaboličkim i sistemskim reakcijama. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente zbog mogućih infekcija mokraćnog sustava, genitalnih infekcija, te potencijalnih učinaka na bubrežnu funkciju. Rizici se povećavaju u pacijenata s prethodnim bubrežnim bolestima ili pak onih koji su skloni dehidraciji. Također, postoji potreba za pažljivim praćenjem funkcije bubrega, budući da su SGLT2 inhibitori kontraindicirani kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Primjerice, kanagliflozin i empagliflozin ne bi trebali biti korišteni u bolesnika s procijenjenim glomerularnim filtracijskim brzinama (eGFR) ispod određenih pragova.

Klinička praksa treba uključivati sveobuhvatan pristup upravljanju lijekovima, koji uključuje redovitu procjenu i praćenje, edukaciju pacijenata i prilagodbu terapijskih strategija na temelju individualnih potreba i stanja. Proširena primjena SGLT1 i SGLT2 inhibitora nudi značajan potencijal za poboljšanje zdravstvenih ishoda, uz uvjet da se pravilno upravlja i nadzire kako bi se maksimizirale koristi i minimizirali rizici.

## 6. LITERATURA

1. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079-2086.
2. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027-2037.
3. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-2097.
4. Danne T, Biester T, Kordonouri O. Combined SGLT1 and SGLT2 Inhibitors and Their Role in Diabetes Care. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S269-S277.
5. Biester, T., Kordonouri, O., Danne, T. (2019). Beyond type 2 diabetes: sodium glucose co-transporter-inhibition in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21, 53-61.
6. Muskiet, M. H., Heerspink, H. J., van Raalte, D. H. (2021). SGLT2 inhibitors: expanding their Empire beyond diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(2), 59-61.
7. Brown, E., Wilding, J. P., Alam, U., Barber, T. M., Karalliedde, J., Cuthbertson, D. J. (2021). The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Annals of Medicine*, 53(1), 2072-2089.
8. Valdes-Socin H, Scheen AJ, Jouret F, Grosch S, Delanaye P. From the discovery of phlorizin (a Belgian story) to SGLT2 inhibitors. *Rev Med Liege*. 2022;77(3):175-180.
9. Nair, S., Joseph, F., Ewins, D., Wilding, J., oenka, N. From history to reality: sodium glucose co-transporter 2 inhibitors—a novel therapy for type 2 diabetes mellitus. *Practical Diabetes International*, 2010; 27(7), 311-316.
10. Giaccari, A. (2024). Expanding the Use of SGLT2i in Diabetes Beyond Type 2. *Diabetes Care*, 47(1), 50-51.

11. Hummel, C. S., Lu, C., Liu, J., Ghezzi, C., Hirayama, B. A., Loo, D. D., ... Wright, E. M. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2012;302(2), C373-C382.
12. Kaur, P., Behera, B. S., Singh, S., Munshi, A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *European Journal of Pharmacology*, 2021; 904, 174169.
13. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-644.
14. Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):558-568.
15. Mavrakanas TA, Tsoukas MA, Brophy JM, Sharma A, Gariani K. SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular and renal outcomes in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):15922.
16. DeFronzo, R.A., Reeves, W.B. & Awad, A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 17, 2021; 319–334.
17. Haddad F, Dokmak G, Bader M, Karaman R. A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. *Life (Basel)*. 2023 Apr 14;13(4):1012.
18. Halimi, S., Vergès, B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes & metabolism*, 2014; 40(6), S28-S34.
19. Dutka M, Bobiński R, Francuz T, Garczorz W, Zimmer K, Ilczak T, Ćwiertnia M, Hajduga MB. SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment—Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers*. 2022; 14(23):5811. <https://doi.org/10.3390/cancers14235811>

20. Dutka M, Bobiński R, Francuz T, Garczorz W, Zimmer K, Ilczak T, Ćwiertnia M, Hajduga MB. SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment-Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5811.
21. Li Y, Thelen KM, Fernández KM, Nelli R, Fardisi M, Rajput M, Trottier NL, Contreras GA, Moeser AJ. Developmental alterations of intestinal SGLT1 and GLUT2 induced by early weaning coincides with persistent low-grade metabolic inflammation in female pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(3):G346-G359.
22. Lehmann A, Hornby PJ. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(11):G887-98.
23. Koufakis, T., Metallidis, S., Zebekakis, P., Kotsa, K. Intestinal SGLT1 as a therapeutic target in COVID-19-related diabetes: A “two-edged sword” hypothesis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2021; 87(10), 3643-3646.
24. Oe Y, Vallon V. The Pathophysiological Basis of Diabetic Kidney Protection by Inhibition of SGLT2 and SGLT1. *Kidney Dial*. 2022;2(2):349-368
25. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, Thomson SC, Koepsell H, Vallon V. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(2):F188-93.
26. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020 Sep;472(9):1299-1343.
27. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23):7213.



## POPIS SLIKA

- Slika 1. Kinetički model SGLT1 transportera: mehanizam vezanja glukoze i natrija.** Preuzeto s Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. ....14
- Slika 2. Utjecaj SGLT2 inhibitora na bubrežne bolesti.** Preuzeto s NatureReviews Nephrology.....15
- Slika 3. Kemijska struktura sotagliflozina: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-6-methylsulfanyloxane-3,4,5-triol).** Preuzeto s Cradiovascular Diabetology.....16

**Datum rođenja:** 12/05/2001

**Državljanstvo:** hrvatsko

## KONTAKT

Šenoina ulica 20,  
51000 Rijeka, Hrvatska  
(**Kućna**)

[nikaskokic5@gmail.com](mailto:nikaskokic5@gmail.com)

(+385) 0997934759

## OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

**04/10/2020 – TRENUTAČNO** Rijeka, Hrvatska

**Sveučilišna prvostupnica biotehnologije i istraživanja lijekova, univ. bacc. biotech. et pharm. inv.** Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci

**Adresa** Ulica Radmile Matejčić 2, 51000, Rijeka, Hrvatska |

**Internetske stranice** [www.biotech.uniri.hr](http://www.biotech.uniri.hr)

**31/08/2016 – 29/05/2020** Korčula, Hrvatska

**Gimnazijska diploma - Opći smjer** Srednja škola Petra Šegedina Korčula

**Adresa** Ulica Ante Starčevića 2, 20260, Korčula, Hrvatska | **Internetske stranice** [ss-psegedina-korcula.skole.hr](http://ss-psegedina-korcula.skole.hr)

**31/08/2008 – 14/06/2016** Korčula, Hrvatska

**Osnovna škola** Osnovna škola Petra Kanavelića Korčula

**Adresa** Ulica Ante Starčevića 2, 20260, Korčula, Hrvatska | **Internetske stranice** [os-pknavelica-korcula.skole.hr](http://os-pknavelica-korcula.skole.hr)

## JEZIČNE VJEŠTINE

**MATERINSKI JEZIK/JEZICI:** hrvatski

**Drugi jezici:**

engleski

**Slušanje** C1

**Čitanje** C1

**Pisanje** C1

**Govorna produkcija** C1

**Govorna interakcija** C1

talijanski

**Slušanje** A2

**Čitanje** A2

**Pisanje** A2

**Govorna produkcija** A1

**Govorna interakcija** A2

*Razine: A1 i A2: temeljni korisnik; B1 i B2: samostalni korisnik; C1 i C2: iskusni korisnik*

## DIGITALNE VJEŠTINE

MS Office (Word Excel PowerPoint) | Komunikacijski programi (Skype, Zoom, Microsoft Teams, BigBlueButton) | Avogadro | PyMol | Python | Windows Subsystem for Linux | Linux | Windows | Ubuntu | OpenBabel | MacOS | VisualStudioCode

## VOZAČKA DOZVOLA

**Vozačka dozvola:** AM

**Vozačka dozvola:** B