

Nove smjernice u liječenju šećerne bolesti

Kušec, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:087369>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Martina Kušec

Nove smjernice u liječenju šećerne bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACEi)

ADA – Američko udruženje za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA)

AMPK – protein-kinaza koju aktivira AMP (engl. *AMP-activated protein kinase*, AMPK)

ARB – blokator angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blocker*, ARB)

ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD)

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

CCB – blokator kalcijских kanala (engl. *calcium channel blocker*, CCB)

CEZIH - Centralni zdravstveni informacijski sustav

DPP – Program za prevenciju dijabetesa (engl. *Diabetes Prevention Program*, DPP)

DPP-4 – dipeptidil-peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4*, DPP-4)

DPP-4i – inhibitor dipeptidil-peptidaze 4 (engl. *dipeptidil peptidase-4 inhibitors*, DPP-4i)

DPPOS – studija o ishodima programa prevencije dijabetesa (*U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study*)

DPS – Finska studija o prevenciji dijabetesa (engl. *Finnish Diabetes Prevention Study*, DPS)

EASD – Europsko udruženje za istraživanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes*, EASD)

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (eng. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA)

FPG – glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG)

GI – glikemijski indeks (engl. *glycemic index*, GI)

GIP – inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP)

GL – glikemijsko opterećenje (engl. *glycemic load*, GL)

GLP-1 – peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1)

GLP-1 RA – agonist GLP-1 receptora (eng. *GLP-1 receptor agonist*, GLP-1 RA)

HbA1c – glikirani hemoglobin A1c

HDL kolesterol – prema engl. *high-density lipoprotein cholesterol*

LDL kolesterol – prema engl. *low-density lipoprotein cholesterol*

MODY – adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (engl. *maturity onset diabetes of the young*, MODY)

NPH inzulin – prema engl. *Neutral protamine Hagedorn*

OGTT – test oralne podnošljivosti glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT)

PCSK9 inhibitori – prema engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

PPAR- γ – receptor gama aktiviran proliferatorom peroksisoma (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*, PPAR- γ)

SGLT-2 – suprijenosnik glukoze i natrija 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2)

SGLT2i – inhibitor suprijenosnika glukoze i natrija 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor*, SGLT2i)

TAR – vrijeme iznad ciljnog raspona (engl. *time above range*, TAR)

TBR – vrijeme ispod ciljnog raspona, (engl. *time below range*, TBR)

TIR – vrijeme u rasponu (engl. *time in range*, TIR)

T1DM – šećerna bolest tip 1 (engl. *type 1 diabetes mellitus*)

T2DM – šećerna bolest tip 2 (engl. *type 2 diabetes mellitus*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI.....	3
5. PREVENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.....	6
6. PROMJENA ŽIVOTNIH NAVIKA I DIJABETIČKA DIJETA	8
7. PROCJENA KOMORBIDITETA	11
8. GLIKEMIJSKI CILJEVI U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI	16
9. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI	19
9.1. ORALNI HIPOGLIKEMICI I OSTALI NEINZULINSKI LIJEKOVI.....	19
9.2. INZULIN	26
9.3. NOVE SMJERNICE ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.....	27
10. KARDIOVASKULARNE STUDIJE S AGONISTIMA GLP-1 RECEPTORA I SGLT-2 INHIBITORIMA	34
10.1. STUDIJE S AGONISTIMA GLP-1 RECEPTORA.....	34
10.2. STUDIJE SA SGLT-2 INHIBITORIMA	35
11. ZAKLJUČAK.....	38
12. ZAHVALE	39
13. LITERATURA	40
14. ŽIVOTOPIS	45

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Nove smjernice u liječenju šećerne bolesti

AUTOR: Martina Kušec

Šećerna bolest je najčešća metabolička bolest koju karakterizira povećana razina glukoze u krvi što je posljedica nedostatnog lučenja inzulina ili rezistencije perifernih tkiva na inzulin. Najčešći oblici šećerne bolesti su tip 1 i tip 2 među kojima prevladava tip 2 s udjelom >90%. Dijagnoza šećerne bolesti se temelji na određivanju vrijednosti koncentracije glukoze natašte, mjerenju vrijednosti glukoze u testu oralne podnošljivosti glukoze te mjerenjem vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c). Pristup oboljelima od šećerne bolesti treba biti individualan. Liječenje uključuje ne-farmakološke mjere (edukacija, pravilna prehrana i tjelesna aktivnost) te farmakološke mjere koje se provode primjenom oralnih hipoglikemika i ostalih neinzulinskih lijekova te primjenom inzulina. Prva linija liječenja i zlatni standard je metformin uz promjenu životnih navika. Budući da većina oboljelih od šećerne bolesti umire od bolesti srca i krvnih žila, u novim smjernicama je istaknuto da oboljeli s pokazateljima visokog rizika ili dijagnosticiranom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, kroničnom bolešću bubrega ili srčanim zatajenjem, u terapiji trebaju imati lijek iz skupine agonista GLP-1 receptora ili SGLT2 inhibitora koji je dokazano kardioprotektivan/renoprotektivan, čak i neovisno o razini HbA1c.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tip 2, smjernice, oralni hipoglikemici, SGLT2 inhibitori, agonisti GLP-1 receptora, inzulin

2. SUMMARY

TITLE: New guidelines for the treatment and management of diabetes

AUTHOR: Martina Kušec

Diabetes is the most common metabolic disease characterized by increased blood glucose levels as a result of insufficient insulin secretion or peripheral insulin resistance. The most common forms of diabetes are type 1 and type 2, where type 2 predominates and accounts for >90% of all cases. Diagnosis of diabetes is based on measuring the fasting plasma glucose value, measuring the glucose value in the oral glucose tolerance test, and measuring the glycated hemoglobin (HbA1c) value. The approach to patients with diabetes should be individual. The management of type 2 diabetes includes non-pharmacological treatments (education, diet and physical activity) and pharmacological treatments carried out using oral hypoglycemics and other non-insulin drugs and insulin. The first line therapy and the gold standard is metformin combined with lifestyle changes. Since most patients with diabetes die from cardiovascular diseases, the new guidelines point out that patients with high-risk indicators or established atherosclerotic cardiovascular disease, chronic kidney disease or heart failure should have in their treatment a GLP-1 receptor agonist or SGLT-2 inhibitor with evidence of cardioprotective/renoprotective effects, even regardless of HbA1c level.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, guidelines, oral hypoglycemic drugs, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, insulin

3. UVOD

Šećerna bolest (dijabetes) je kronična bolest kod koje je poremećen metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti što rezultira povišenom razinom glukoze u krvi. Hiperglikemija može biti posljedica apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećanog stvaranja glukoze i prekomjernog djelovanja hormona sa suprotnim učinkom od inzulina. Dugotrajna hiperglikemija ima za posljedicu oštećenje vitalnih organa, osobito bubrega, srca, krvnih žila, živaca i očiju. (1) Šećerna bolest se klasificira u 4 kategorije. Oko 5-10% bolesnika ima dijabetes ovisan o inzulinu ili juvenilni tip (tip I). Preko 90% bolesnika ima tip II dijabetesa, tj. dijabetes neovisan o inzulinu ili adultni tip. U posebnu skupinu (tip III) ubrajamo druge specifične tipove šećerne bolesti ovisno o etiologiji (sekundarni dijabetes). Gestacijski dijabetes je pojava hiperglikemije koja se prvi put javlja za vrijeme trudnoće. (2)

Šećerna bolest predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Zadnje procjene iz 2019. godine pokazuju da oko 463 milijuna ljudi, tj. 9,3% odraslih u dobi 20-79 godina ima dijabetes te prevalencija i dalje brzo raste i procjenjuje se da će do 2040. godine doseći 642 milijuna. Veliki porast prevalencije šećerne bolesti tipa 2 (T2DM) povezuje se s povećanjem pretilosti, smanjenom tjelesnom aktivnošću te starenjem. Incidencija šećerne bolesti tipa 1 (T1DM) također se povećava te se bolest dijagnosticira u sve ranijoj dobi, a procjenjuje se da oko 1,1 milijun djece i adolescenata u dobi ispod 20 godina ima T1DM. (3, 4) Prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) u Republici Hrvatskoj je 2020. godine bilo registrirano 310 212 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti. (5)

Liječenje šećerne bolesti provodi se kroz ne-farmakološke mjere što obuhvaća edukaciju, pravilnu prehranu te tjelesnu aktivnost, a ako razina glukoze i dalje nije zadovoljavajuća dodaju se oralni lijekovi. (1) Budući da je dijabetes u mnogih bolesnika progresivna bolest, održavanje odgovarajuće glikemije s jednim lijekom moguće je kroz nekoliko godina, nakon čega je nužna kombinacija lijekova. Prema dosadašnjim preporukama, uz metformin su se dodavali drugi oralni lijekovi ovisno o razini glikemije. Prema novim preporukama, uzimajući u obzir da većina bolesnika sa šećernom bolešću umire od bolesti srca i krvnih žila, prednost imaju lijekovi s

kardioprotektivnim i renoprotektivnim učinkom, neovisno o primjeni metformina i razini HbA1c. (6)

4. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest se prema Američkom udruženju za šećernu bolest (eng. *The American Diabetes Association, ADA*) klasificira u četiri osnovna oblika. (tablica 1) (1,7)

Tablica 1. Etiološka klasifikacija šećerne bolesti. Prema: Vrhovac B. (1)

I. Tip 1 (apsolutni manjak inzulina zbog uništenja beta stanica gušterače) <ul style="list-style-type: none">▪ autoimunosni poremećaj▪ idiopatski
II. Tip 2 (smanjeno lučenje inzulina i/ili rezistencija perifernih tkiva na inzulin)
III. Ostali posebni tipovi šećerne bolesti <ul style="list-style-type: none">▪ genetski poremećaji beta stanica (MODY 1, 2, 3)▪ genetski poremećaj u djelovanju inzulina (Alstromov sindrom)▪ genetski sindromi povezani sa šećernom bolešću (Downov sindrom, Turnerov sindrom)▪ bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, neoplazme, cistična fibroza)▪ endokrinopatije (Cushingov sindrom, hipertireoza, feokromocitom)▪ šećerna bolest uzrokovana uzimanjem lijekova▪ infektivni uzroci (coxsackie, rubela)▪ poremećaji receptora za inzulin (stiff-man sindrom)
IV. Gestacijska šećerna bolest

Najčešći oblici šećerne bolesti su tip 1 i tip 2 među kojima prevladava tip 2 s udjelom od preko 90%. Tip 1A posljedica je autoimunog uništenja beta stanica Langerhansovih otočića gušterače što dovodi do prestanka lučenja inzulina. Manjak inzulina također je obilježje tipa 1B, uz sklonost nastanku ketoacidoze. U tipu 2 dolazi do smanjenog lučenja inzulina te je izražena rezistencija perifernih tkiva na inzulin. Bolesnici sa tipom 2 bolesti češće imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu nego bolesnici sa tipom 1 bolesti. Tip 1 se još naziva i juvenilni jer se najčešće javlja prije 30. godine, dok je tip 2 adultni budući da se javlja u starijoj dobi, no oba oblika se mogu javiti u bilo kojoj životnoj dobi pa podjela prema vremenu nastanka bolesti više nije značajna. U treći oblik bolesti ubrajaju se ostali specifični tipovi šećerne bolesti ovisno o etiologiji. Četvrti oblik je gestacijska šećerna bolest koja se javlja za

vrijeme trudnoće, najčešće u drugom i trećem trimestru, u žena koje prije trudnoće nisu imale dijabetes. Klasifikacija šećerne bolesti u navedene skupine je važna zbog razlika u liječenju među pojedinim skupinama kao i zbog razlika u prognozi bolesti. (1)

Dijagnoza šećerne bolesti temelji se na određivanju vrijednosti koncentracije glukoze u venskoj plazmi bilo mjerenjem glukoze natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) ili mjerenjem vrijednosti glukoze u sklopu testa oralne podnošljivosti glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT) ili putem vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c). Prvi način mjerenja glukoze u plazmi natašte podrazumijeva da osoba barem 8 sati prije mjerenja nije konzumirala kaloričnu hranu i piće. U testu oralne podnošljivosti glukoze (OGTT) mjeri se vrijednost glukoze u plazmi 2 sata nakon uzimanja 75 g glukoze otopljene u vodi (engl. *2-hour plasma glucose*, 2-h PG). (7) Kada se koristi HbA1c za dijagnozu dijabetesa, važno je prepoznati da je HbA1c neizravna mjera prosječne razine glukoze u krvi i uzeti u obzir druge čimbenike koji mogu utjecati na glikaciju hemoglobina neovisno o glikemiji, uključujući hemodijalizu, trudnoću, liječenje HIV-a, dob, etničku pripadnost te hemoglobinopatije. (8,9) Ovi testovi koriste se za dijagnozu dijabetesa, ali i za probir i otkrivanje osoba s predijabetesom. (10) Predijabetes je pojam koji se koristi za osobe čija razina glukoze ne udovoljava kriterijima za dijabetes, ali je previsoka da bi se mogla smatrati normalnom te takvo stanje predstavlja povećani rizik za dijabetes i kardiovaskularne bolesti. U tablici 2 su navedeni kriteriji za predijabetes i dijabetes. (11,12)

Osim ako ne postoji jasna klinička dijagnoza (npr. pacijent u hiperglikemijskoj krizi ili s klasičnim simptomima hiperglikemije i nasumično izmjerenom koncentracijom glukoze ≥ 11.1 mmol/L), postavljanje dijagnoze zahtijeva ispunjenje jednog od sljedeća tri kriterija u najmanje 2 ponovljena mjerenja:

- 1) razina glukoze natašte ≥ 7.0 mmol/L
- 2) OGTT – koncentracija glukoze nakon 2 sata ≥ 11.1 mmol/L
- 3) HbA1c $\geq 6.5\%$

Ako su dva različita testa poput HbA1c i razina glukoze natašte iznad dijagnostičkog praga kada se analiziraju iz istog uzorka ili u dva različita uzorka, to također potvrđuje dijagnozu. S druge strane, ako pacijent ima neusklađene rezultate dva različita testa, tada bi se trebao ponoviti rezultat testa koji je iznad dijagnostičkog praga, uzimajući u obzir mogućnost smetnji u ispitivanju HbA1c. Ako je ispunjen

kriterij za dijabetes HbA1c (dva rezultata $\geq 6,5\%$), ali ne i razina glukoze natašte ($<7,0$ mmol/L), takav rezultat potvrđuje dijagnozu šećerne bolesti. (7)

Tablica 2. Kriteriji za preddijabetes i dijabetes. Prema: American Diabetes Association. (7)

	PREDIJABETES	DIJABETES
Glukoza natašte	5.6 mmol/L – 6.9 mmol/L	≥ 7.0 mmol/L
OGTT	7.8 mmol/L – 11.0 mmol/L	≥ 11.1 mmol/L
HbA1c	5.7% – 6.4%	$\geq 6.5\%$
Nasumično izmjerena glukoza		≥ 11.1 mmol/L

5. PREVENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Najčešći oblik šećerne bolesti je tip 2 s udjelom 90-95% svih slučajeva šećerne bolesti, a povezan je s relativnim manjkom inzulina i perifernom inzulinskom rezistencijom. Iako specifična etiologija bolesti nije poznata, ne dolazi do autoimunog uništavanja beta stanica. Većina, ali ne svi oboljeli s T2DM imaju prekomjernu tjelesnu masu i pretilost. Prekomjerna tjelesna masa sama po sebi uzrokuje određeni stupanj rezistencije na inzulin. Ukoliko nije prisutna pretilost ili prekomjerna tjelesna masa, može se raditi o povećanom postotku tjelesne masti raspodijeljene pretežno u abdominalnoj regiji. T2DM često ostaje nedijagnosticiran dugi niz godina jer se hiperglikemija razvija postupno i, u ranijim fazama, često nije dovoljno ozbiljna da bi se primijetili klasični simptomi dijabetesa. Unatoč tome, nedijagnosticirani pacijenti imaju povećan rizik od razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Razine inzulina mogu biti normalne ili povišene, no nemogućnost normalizacije glukoze u krvi nastaje zbog poremećaja u sekreciji inzulina koja je nedovoljna da bi kompenzirala rezistenciju. Inzulinska rezistencija može se poboljšati smanjenjem tjelesne mase i/ili farmakološkim liječenjem hiperglikemije, ali se rijetko vraća u normalu. Rizik za razvoj T2DM povećava se s dobi, pretilošću i nedostatkom tjelesne aktivnosti. Češće se javlja kod žena s prethodnim gestacijskim dijabetesom, kod osoba s hipertenzijom i dislipidemijom, kod sindroma policističnih jajnika te u određenim rasnim/etničkim skupinama. Probir (screening) za predijabetes i T2DM provodi se putem procjene čimbenika rizika te koristeći testove kao što je *ADA risk test*. (7)

Nekoliko glavnih randomiziranih kontrolnih ispitivanja, uključujući Program za prevenciju dijabetesa (engl. *Diabetes Prevention Program*, DPP), Finsku studiju o prevenciji dijabetesa (engl. *Finnish Diabetes Prevention Study*, DPS) i Studiju o prevenciji dijabetesa Da Qing pokazuju da su način života i bihevioralna terapija koja sadrži individualizirani plan prehrane sa smanjenim kalorijama vrlo učinkoviti u prevenciji T2DM i poboljšanju drugih kardiometaboličkih biljega poput krvnog tlaka i lipida. (13,14,15,16) Najvažniji su rezultati DPP studije budući da je pokazala da drastična promjena u načinu života može smanjiti učestalost T2DM za 58% tijekom 3 godine. (13) Rezultati tri velike studije o promjeni životnog stila s ciljem prevencije dijabetesa pokazuju smanjenje rizika za razvoj T2DM: u studiji Da Qing smanjenje

od 39% u 30 godina, u studiji DPS smanjenje od 43% u 7 godina i 34% u 10 godina te u studiji DPPOS (*U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) smanjenje od 27% u 15 godina. (14,17,18,19)

Dva glavna cilja intervencije u promjeni stila života kod DPP studije su bila postizanje i održavanje gubitka barem 7% tjelesne mase te 150 min tjedno tjelesne aktivnosti intenziteta brzog hodanja. (20) Iako je smanjenje tjelesne mase glavni čimbenik u smanjenju rizika pojave dijabetesa, pokazalo se i da se tjelesnom aktivnošću od 150 min tjedno smanjuje incidencija T2DM za 44% čak i bez smanjena tjelesne mase. (21)

Budući da je teško dugoročno smanjivati tjelesnu masu prehranom i tjelovježbom, u obzir dolazi farmakološka terapija kao pomoć u mršavljenju. Primjenom metformina, inhibitora α -glukozidaze, SGLT-2 inhibitora, GLP-1 agonista, tiazolidindiona i inzulina smanjuje se rizik prelaska preddijabetesa u dijabetes, dok orlistat i fentermin-topiramet također smanjuju incidenciju dijabetesa u određenoj mjeri. Valsartan pokazuje učinkovitost u prevenciji dijabetesa, dok ramipril, protuupalni lijekovi i vitamin D nisu učinkoviti. Iako nijedan lijek nije odobren specifično za prevenciju dijabetesa, metformin se pokazao dugoročno sigurnim lijekom u prevenciji dijabetesa. Studija DPP pokazuje da je metformin općenito manje učinkovit u usporedbi s promjenom životnih navika, međutim, kod osoba s BMI ≥ 35 kg/m² i osoba u dobi 25-44 godine, metformin je jednako učinkovit kao i promjena životnih navika. Kod žena s anamnezom gestacijskog dijabetesa metformin i promjena stila života smanjuju rizik za pojavu dijabetesa za gotovo 50%. Zaključno, preporuča se da metformin uzimaju osobe s visokim rizikom, kao što je BMI ≥ 35 kg/m² te žene s anamnezom gestacijskog dijabetesa, uz napomenu da je potrebno praćenje razine vitamina B12 u osoba koje dugoročno uzimaju metformin. (22)

6. PROMJENA ŽIVOTNIH NAVIKA I DIJABETIČKA DIJETA

Smanjenje tjelesne mase važno je za osobe s T1DM i T2DM, ali i za one s predijabetesom i pretilošću. Individualizirani plan prehrane koji rezultira energetskim deficitom u kombinaciji s pojačanom tjelesnom aktivnošću, važni su u mršavljenju, poboljšanju HbA1c te u smanjenju kardiovaskularnog rizika. Takve promjene u načinu života trebaju biti drastične te se nadzirati i često pratiti kako bi se postiglo značajno smanjenje prekomjerne tjelesne mase i kako bi se poboljšali klinički pokazatelji. U predijabetesu, cilj gubitka tjelesne mase je 7-10% u svrhu prevencije progresije u T2DM. Također, kod osoba koje su pod rizikom za razvoj T2DM, potrebno je razmotriti uvođenje farmakološke terapije kao pomoć u mršavljenju. Održavanje gubitka kilograma može biti teško, ali ima dugoročne koristi, prije svega u poboljšanju razine HbA1c te lipida. Plan prehrane treba biti individualiziran, tj. prilagođen pojedincu uzimajući u obzir zdravstveno stanje, osobne preferencije kao i mogućnost da se osoba s dijabetesom drži plana prehrane. Najčešće se preporuča zdrava prehrana u mediteranskom stilu kao i obroci koji sadrže hranjive tvari poput voća, povrća, mahunarki, mliječnih proizvoda, nemasne izvore proteina, orašaste plodove, sjemenke i cjelovite žitarice. (23)

Najvažniji izvor energije su ugljikohidrati s udjelom oko 45% ukupnih dnevnih kalorija, iako ne postoji idealna količina ugljikohidrata za osobe s dijabetesom. Hrana koja sadrži ugljikohidrate s različitim udjelima šećera, škroba i vlakana ima širok spektar učinaka na glikemijski odgovor. Neka hrana rezultira produljenim porastom i polaganim padom koncentracije glukoze u krvi, dok druga rezultira brzim porastom i brzim padom, tj. govorimo o hrani s niskim ili visokim glikemijskim indeksom (engl. *glycemic index*, GI). Glikemijsko opterećenje (engl. *glycemic load*, GL) uzima u obzir i glikemijski indeks hrane i količinu unesenih ugljikohidrata. Smanjenje ukupnog unosa ugljikohidrata poboljšava glikemiju, a kod osoba s T2DM, prehrana s niskim i vrlo niskim udjelom ugljikohidrata smanjuje HbA1c i potrebu za antihyperglikemijskim lijekovima. (24) Međutim, kod prehrane s niskim udjelom ugljikohidrata, važno je redovito praćenje i individualno prilagođavanje obroka kao i prilagođavanje doze inzulina i drugih lijekova za dijabetes kako bi se spriječila hipoglikemija. Nadalje, preporuča se smanjiti unos rafiniranih ugljikohidrata i dodanih šećera te umjesto toga uzimati ugljikohidrate iz voća, povrća, mahunarki,

mliječnih proizvoda i cjelovitih žitarica. Redoviti unos dovoljne količine dijetalnih vlakana (najmanje 14g vlakana/1000 kcal) povezan je s nižom smrtnošću neovisno o uzroku i manjim rizikom za T2DM. Također se preporuča izbjegavati konzumaciju zaslađenih pića i prerađenih prehrambenih proizvoda s visokim količinama rafiniranih žitarica i dodanim šećerima. (23)

Udio proteina u ukupnim kalorijama treba iznositi 20-30%, ali nema definirane idealne količine za poboljšanje glikemije i kardiovaskularnog rizika. Iako se nekad savjetovalo da osobe s dijabetičkom bolešću bubrega trebaju imati niski udio proteina u prehrani, danas se ne preporuča ograničavanje unosa proteina na manje od općenito preporučenog unosa. U osoba s T2DM, unos proteina može pojačati odgovor inzulina na ugljikohidrate te stoga treba izbjegavati izvore ugljikohidrata s visokim udjelom proteina (poput mlijeka i orašastih plodova) u liječenju ili prevenciji hipoglikemije zbog potencijalnog istodobnog porasta endogenog inzulina. (23, 24)

Udio masti u ukupnom unosu kalorija kod odraslih iznosi 20-35%, dok je kod osoba s dijabetesom važnija vrsta konzumiranih masti, a ne ukupna količina masti. Gledajući metaboličke ciljeve i kardiovaskularni rizik, preporuča se ograničavanje unosa zasićenih masti te provođenje mediteranskog stila prehrane koji je bogat nezasićenim mastima. Također, poboljšanje u kontroli glikemije i kardiovaskularnih rizika postiže se prehranom u kojoj se određeni udio ugljikohidrata zamijeni s višim udjelom ukupne masti. (23, 24)

Tjelesna aktivnost i vježbanje trebaju se preporučiti svim osobama s dijabetesom kao dio liječenja hiperglikemije, ali i za poboljšanje općeg zdravstvenog stanja. Tjelesna aktivnost je općeniti pojam koji se odnosi na sve aktivnosti koje povećavaju potrošnju energije i zato ima važnu ulogu u liječenju dijabetesa. Vježbanje je specifičniji oblik tjelesne aktivnosti koji je strukturiran u svrhu poboljšanja tjelesne kondicije. Vježbanjem se poboljšava kontrola glikemije, smanjuju kardiovaskularni čimbenici rizika, pridonosi se gubitku kilograma te se poboljšava opće stanje. Tjelesna aktivnost jednako je važna za oboljele od T1DM kao i za opću populaciju, ali njezina specifična uloga u prevenciji komplikacija dijabetesa i u liječenju nije tako jasna kao što je za T2DM. Umjerene do velike količine aerobnih aktivnosti povezane su sa znatno nižim rizicima kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta kod T1DM i T2DM. Nadalje, kod T1DM, vježbanjem se mogu poboljšati neki važni biljezi poput razine triglicerida, LDL kolesterola, opsega struka, tjelesne mase te se poboljšava

osjetljivost na inzulin, dok je kod T2DM veća razina intenziteta vježbanja povezana s većim poboljšanjima u razini HbA1c te boljoj kardiorespiratornoj funkciji. (23, 25) Redovitu tjelesnu aktivnost treba poticati od dječje dobi za koju se preporuča 60 minuta umjerene do snažne aerobne aktivnosti svaki dan zajedno s aktivnostima jačanja mišića i kostiju barem 3 puta tjedno. Za odrasle s dijabetesom se preporučaju redovite aerobne vježbe i vježbe snage. Serije aerobnih aktivnosti idealno bi trebale trajati najmanje 10 minuta, no s ciljem više od 30 minuta dnevno, što više dana u tjednu. Svakodnevno vježbanje može pridonijeti smanjenju inzuliske rezistencije bez obzira na tip dijabetesa, a također treba nastojati da pauza između vježbanja ne bude više od 2 dana. Intenzitet i učestalost aktivnosti bi se trebali povećavati s vremenom do trajanja od najmanje 150 minuta tjedno aktivnosti umjerenog intenziteta. Učestalost vježbi snage od 2-3 puta tjedno može poboljšati ne samo snagu, već i ravnotežu i sposobnost bavljenja svakodnevnim aktivnostima, a ima i povoljan učinak na kontrolu glikemije. Osobama s dijabetesom, ali i svima drugima, treba savjetovati da smanje vrijeme provedeno u neaktivnosti (npr. rad na računalu, gledanje televizije) tako da više od 30 minuta sjedenja prekinu kratkim stajanjem ili hodanjem te da izbjegavaju dugotrajno sjedenje. (25)

U osoba koje uzimaju inzulin i/ili inzulinske sekretagoge, tjelesna aktivnost može uzrokovati hipoglikemiju ukoliko doza inzulina ili konzumacija ugljikohidrata nisu prilagođeni vježbanju. Stoga je potreban unos dodatnih ugljikohidrata ako je vrijednost glukoze prije vježbanja $<5,0$ mmol/L ovisno o tome može li se smanjiti doza inzulina prije ili za vrijeme treninga. Ponekad hipoglikemija može trajati nekoliko sati nakon vježbanja zbog povećane osjetljivosti na inzulin. Zbog varijacija u glikemijskom odgovoru na tjelesnu aktivnost, pacijente treba educirati da provjeravaju razinu glukoze prije i nakon aktivnosti. (23)

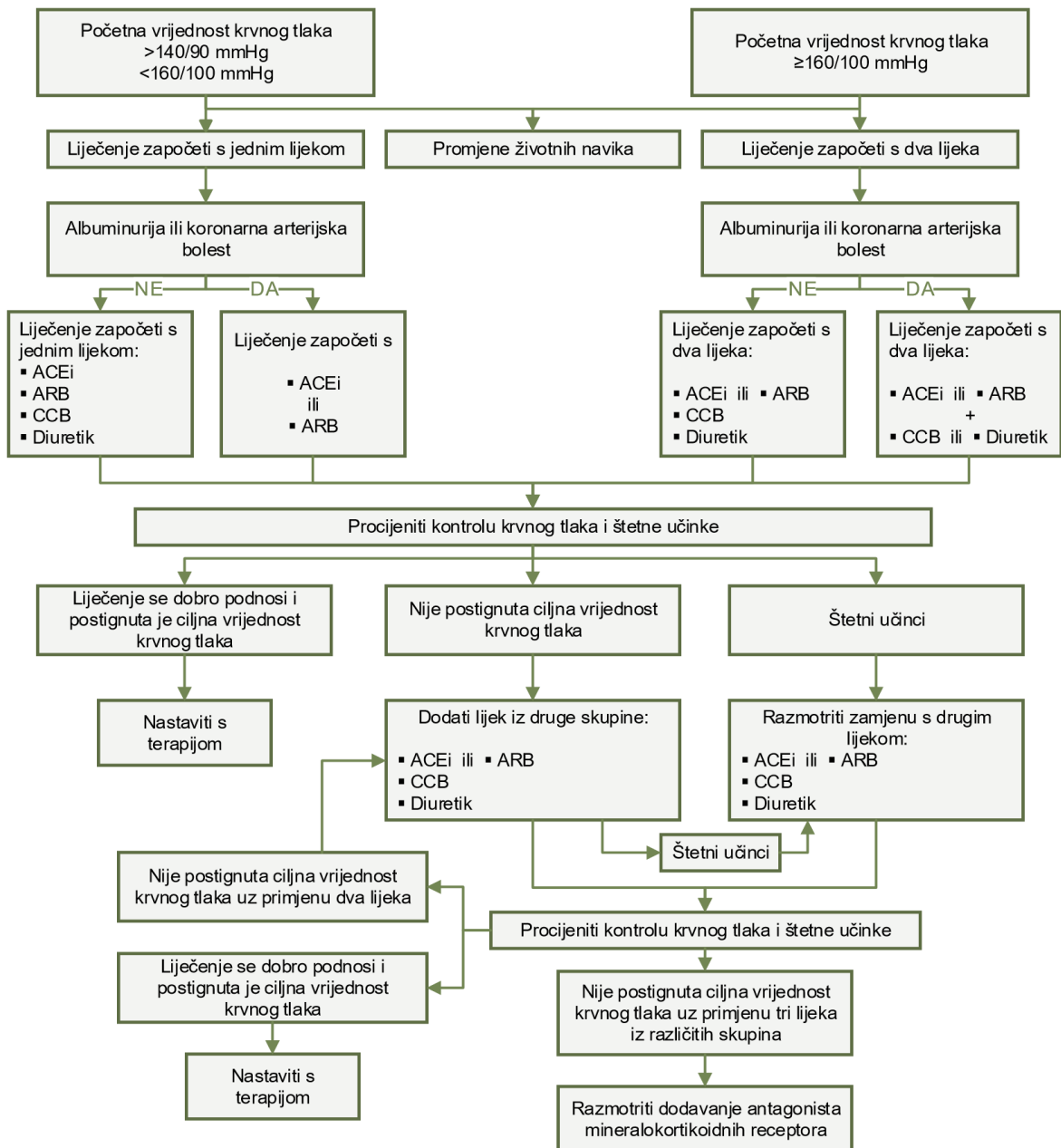
7. PROCJENA KOMORBIDITETA

Komorbiditeti dijabetesa su stanja koja češće pogađaju osobe s dijabetesom u odnosu na osobe bez dijabetesa iste dobi. Uobičajene popratne bolesti koje pogađaju osobe s dijabetesom predstavljaju problem jer mogu zakomplicirati liječenje. (26) Osobe s dijabetesom često imaju kronične vaskularne i nevaskularne komplikacije. Difuzno zadebljanje bazalnih membrana ima za posljedicu dijabetičku mikroangiopatiju, a najčešće zahvaća kapilare u glomerulima bubrega, mrežnici, skeletnom mišiću te u koži. Mikroangiopatija je uzrok nastanka dijabetičke nefropatije i retinopatije te dijela neuropatija. Najčešći uzrok smrti u osoba s dijabetesom je infarkt miokarda, dok su na drugom mjestu bolesti bubrega budući da su bubrezi organi koji su najviše oštećeni u dijabetesu. Nevaskularne kronične komplikacije odnose se na bolesti perifernog i središnjeg živčanog sustava, a najčešći je oblik senzorna i motorička distalna simetrična polineuropatija koja zahvaća donje ekstremitete. Drugi oblik neuropatije je autonomna neuropatija. (2) Osobe s T1DM imaju povećani rizik za druge autoimune bolesti među kojima su najčešće bolesti štitnjače, celijakija i perniciozna anemija. Ostala stanja povezana s T1DM uključuju autoimuni hepatitis, primarnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest), dermatomiozitis i miasteniju gravis. S obzirom na visoku prevalenciju, nespecifične simptome i podmukli početak hipotireoze, svim pacijentima s T1DM se preporučuje rutinski pregled vezano uz poremećaje rada štitnjače. Probir na celijakiju treba razmotriti u odraslih bolesnika sa simptomima poput proljeva, bolova u trbuhu i malapsorpcije ili sa znakovima osteoporoze ili nedostatka vitamina. Mjerenje razine vitamina B12 se preporučuje kod bolesnika s T1DM i perifernom neuropatijom ili anemijom. (27) Dijabetes je povezan s povećanim rizikom od raka jetre, gušterače, endometrija, debelog crijeva i rektuma, dojke te mokraćnog mjehura. Povezanost može biti rezultat više zajedničkih čimbenika rizika između T2DM i raka kao što su starija dob, pretilost i tjelesna neaktivnost. Bolesnici s dijabetesom trebaju obaviti preporučene preglede za rak s obzirom na njihovu dob i spol te ih treba poticati da smanje promjenjive čimbenike rizika za rak (pretilost, tjelesna neaktivnost, pušenje). Dijabetes je također povezan s povećanim rizikom od demencije, a vrijedi i obrnuto, tj. osobe s demencijom vjerojatnije će razviti dijabetes. Demencija se povezuje sa stupnjem i trajanjem

hiperglikemije, odnosno brži kognitivni pad je povezan s povećanim HbA1c i dužim trajanjem dijabetesa. Nadalje, dijabetes je povezan s razvojem nealkoholne bolesti jetre, uključujući nealkoholni steatohepatitis, fibrozu jetre, cirozu i hepatocelularni karcinom. Povišenju koncentracije jetrenih enzima pridonosi viši BMI, opseg struka i razine triglicerida te niži HDL kolesterol. Polovica bolesnika s dijabetesom može imati određeni stupanj poremećene funkcije egzokrinog dijela gušterače. Bolesti egzokrinog dijela gušterače kao i pankreatitis mogu poremetiti fiziologiju gušterače i rezultirati egzokrinom i endokrinom disfunkcijom. Osobe s dijabetesom imaju približno dvostruko veći rizik za razvoj akutnog pankreatitisa. S druge strane, utvrđeno je da se predijabetes i/ili dijabetes razvija u približno jedne trećine bolesnika nakon epizode akutnog pankreatitisa. Rizik od prijeloma kuka specifičan za dob značajno je povećan i kod osoba s T1DM i T2DM, kod oba spola. T1DM je povezan s osteoporozom, dok se kod T2DM uočava povećani rizik od prijeloma kuka unatoč većoj mineralnoj gustoći kostiju. Oštećenje sluha, kako u visokofrekventnim, tako i u niskim i srednjim frekvencijama, češće je kod osoba s dijabetesom. Predloženi patofiziološki mehanizmi uključuju kombinirani doprinos hiperglikemije i oksidativnog stresa kohlearnoj mikroangiopatiji i slušnoj neuropatiji. Niski HDL kolesterol, koronarna bolest srca, periferna neuropatija i općenito loše zdravstveno stanje zabilježeni su kao faktori rizika za oštećenje sluha kod osoba s dijabetesom. Oštećenje mirisa, ali ne i okusa, također je zabilježeno kod osoba s dijabetesom. Prosječne razine testosterona niže su u muškaraca s dijabetesom u usporedbi s muškarcima bez dijabetesa iste dobi. Nadomjesna terapija testosteronom u muškaraca sa simptomatskim hipogonadizmom može imati koristi u poboljšanju spolne funkcije, mišićne mase i snage te gustoće kostiju. (26)

Vodeći uzrok smrti kod osoba s dijabetesom je aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD*), odnosno infarkt miokarda koji nastaje kao posljedica ateroskleroze koronarnih krvnih žila. Osobe s dijabetesom mogu imati zatajenje srca s očuvanom ili smanjenom ejectiveskom frakcijom, a hipertenzija često prethodi zatajenju srca bilo kojeg tipa. Za prevenciju i liječenje aterosklerotske kardiovaskularne bolesti treba sustavno procjenjivati kardiovaskularne čimbenike rizika najmanje jednom godišnje. Čimbenici rizika uključuju prekomjernu tjelesnu masu/pretilost, hipertenziju, dislipidemiju, pušenje, obiteljsku anamnezu rane koronarne bolesti, kroničnu bolest bubrega i prisutnost albuminurije. Koristan alat za procjenu 10-godišnjeg rizika je ASCVD kalkulator

Američkog kardiološkog društva (dostupan na tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus). Kalkulator uključuje dijabetes kao čimbenik rizika budući da sam po sebi predstavlja povećani rizik za aterosklerotsku bolest, iako se ne uzima u obzir trajanje dijabetesa ili prisutnost komplikacija. Gledaju se i čimbenici kao što su dob, spol, vrijednosti arterijskog tlaka, razina ukupnog kolesterola, HDL i LDL kolesterola, pušenje, antihipertenzivna terapija te terapija statinima. Hipertenzija je česta kod osoba sa T1DM i T2DM, a definira se kao arterijski tlak veći od 140/90 mm/Hg te je glavni čimbenik rizika za aterosklerozu i mikrovaskularne komplikacije. Ciljna vrijednost krvnog tlaka za osobe s dijabetesom je <140/90 mm/Hg te se postizanjem takvih vrijednosti tlaka smanjuju kardiovaskularni događaji kao i mikrovaskularne komplikacije. Na slici 1 su prikazane preporuke za liječenje hipertenzije u osoba s dijabetesom. Početno liječenje hipertenzije u osoba s dijabetesom ovisi o težini hipertenzije odnosno o vrijednostima krvnog tlaka. Kod vrijednosti krvnog tlaka između 140/90 mmHg i 159/99 mmHg liječenje se može započeti jednim lijekom, dok se za vrijednosti $\geq 160/100$ mmHg preporučuje početno farmakološko liječenje s dva antihipertenzivna lijeka kako bi se učinkovitije postigla odgovarajuća kontrola krvnog tlaka. Dodatno, preporučuje se kombinacija antihipertenzivnih lijekova u jednoj tableti da bi se poboljšalo pridržavanje uzimanja lijeka. Početno liječenje hipertenzije mora uključivati bilo koju skupinu lijekova za koju je dokazano da smanjuje kardiovaskularne događaje u bolesnika s dijabetesom, a to su ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), diuretici slični tiazidima i dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala. U bolesnika s dijabetesom i utvrđenom koronarnom arterijskom bolešću ili albuminurijom se preporučuju ACE inhibitori ili ARB kao prva linija terapije. Beta blokatori su indicirani kod bolesnika s anamnezom prethodnog infarkta miokarda, angine ili smanjene ejekcijske frakcije. U slučaju potrebe za kombinacijom lijekova iz različitih skupina, preporuča se kombinirati ACE inhibitor ili ARB s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom, a ne preporuča se uporaba ACE inhibitora i ARB u kombinaciji ili kombinacija ACE inhibitora ili ARB s inhibitorom renina. (28,29)



Slika 1. Preporuke za liječenje hipertenzije u osoba s dijabetesom. ACEi – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB – blokator angiotenzinskih receptora, CCB – blokator kalcijevih kanala. Prema: *American Diabetes Association*. (2021), str. 130. (28)

Osobe s dijabetesom tipa 2 imaju povećanu prevalenciju dislipidemije što pridonosi visokom riziku od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Niske razine HDL kolesterola, često povezane s povišenim razinama triglicerida su najčešći oblik dislipidemije u osoba s T2DM. Hipertrigliceridemiju treba liječiti prije svega promjenom načina života što uključuje promjenu prehrane, mršavljenje i

suzdržavanje od pijenja alkohola, a u slučaju teške hipertrigliceridemije opravdana je farmakološka terapija. Statini su lijekovi izbora za snižavanje LDL kolesterola i kardioprotekciju. Terapija statinima visokog intenziteta (atorvastatin, rosuvastatin) smanjuje LDL kolesterol za približno $\geq 50\%$, dok terapija statinima umjerenog intenziteta smanjuje LDL kolesterol za oko 30–49%. Terapija niskim dozama statina se ne preporučuje u osoba s dijabetesom. U slučaju nepodnošenja statina ili nuspojava treba pronaći najveću dozu koju bolesnik može tolerirati. Za primarnu prevenciju kod osoba starijih od 40 godina se preporučuje terapija umjerenim dozama statina, no u slučaju dodatnih čimbenika rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti može se razmotriti i terapija statinima visokog intenziteta. Svim bolesnicima s dijabetesom i aterosklerotskom bolešću se preporučuje terapija statinima visokog intenziteta. Ukoliko je potrebno daljnje snižavanje LDL kolesterola, u terapiju se mogu uključiti nestatinski lijekovi poput ezetimiba i PCSK9 inhibitora kako bi se smanjili štetni kardiovaskularni događaji. (28)

8. GLIKEMIJSKI CILJEVI U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI

Kontrola glikemije se procjenjuje mjerenjem HbA1c, kontinuiranim mjerenjem glukoze te samokontrolom glukoze u krvi. U tablici 3 su navedene preporuke glikemijskih ciljeva kod odraslih osoba s dijabetesom.

Tablica 3. Preporuke glikemijskih ciljeva za odrasle osobe s dijabetesom. Prema: American Diabetes Association. (30)

HbA1c	<7%
Glukoza u plazmi natašte	4.4 mmol/L – 7.2 mmol/L
Glukoza u plazmi postprandijalno	<10.0 mmol/L

HbA1c pokazuje prosječnu glikemiju tijekom razdoblja od 3 mjeseca te najbolje pokazuje koristi dobre kontrole glikemije. Kontinuirano mjerenje glukoze ima važnu ulogu u procjeni učinkovitosti liječenja T1DM, ali i T2DM u slučaju terapije inzulinom, a važno je i kod bolesnika sklonih hipoglikemiji. Samokontrola je korisna kod osoba koje uzimaju inzulin u svrhu prilagodbe doze te kod osoba koje su sklone glikemijskoj varijabilnosti. Mjerenje HbA1c trebalo bi provoditi rutinski kod svih bolesnika s dijabetesom svaka 3 mjeseca ili barem 2 puta godišnje ovisno o tome jesu li postignuti i održavani glikemijski ciljevi. Kod mjerenja HbA1c treba uzeti u obzir varijabilnosti HbA1c, odnosno stanja koja utječu na glikaciju hemoglobina, a mogu rezultirati odstupanjima između izmjerenog HbA1c i stvarne prosječne glikemije. Za mnoge osobe s dijabetesom je kontinuirano praćenje vrijednosti glukoze ključno za postizanje glikemijskih ciljeva. Kod kontinuiranog mjerenja glukoze koristimo vrijeme u rasponu (engl. *time in range*, TIR) kao mjeru glikemijske kontrole. (30) U tablici 4 su prikazane smjernice za ciljne vrijednosti TIR-a kod odraslih s dijabetesom tip 1 ili tip 2, starijih i visoko rizičnih te trudnica.








Kontrola glikemije ključna je za uspješno liječenje dijabetesa. Cilj je postizanje vrijednosti HbA1c <7% te je dobra kontrola glikemije povezana s manjom brzinom razvoja i napredovanja mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, neuropatija i dijabetička bolest bubrega). Daljnje snižavanje HbA1c sa 7% na 6% povezano je s daljnjim smanjenjem rizika od mikrovaskularnih komplikacija iako je apsolutno

Tablica 4. Smjernice za ciljne vrijednosti TIR-a kod odraslih s dijabetesom tip 1 ili tip 2, starijih i visoko rizičnih te trudnica. Prema: Battelino T i sur. (32)

	Time in Range (TIR) Vrijeme unutar ciljnog raspona		Time Below Range (TBR) Vrijeme ispod ciljnog raspona		Time Above Range (TAR) Vrijeme iznad ciljnog raspona	
	% očitavanja vrijeme/dan	Ciljni raspon	% očitavanja vrijeme/dan	Ispod ciljnog raspona	% očitavanja vrijeme/dan	Iznad ciljnog raspona
Tip 1/ Tip 2	>70% >16h 48min	3.9-10.0 mmol/L	<4% <1h	<3.9 mmol/L	<25% <6 h	>10 mmol/L
			<1% <15 min	<3 mmol/L	<5% <1h 12min	>13.9 mmol/L
Stariji/ Visoko rizični Tip 1/ Tip 2	>50% >12h	3.9-10.0 mmol/L	<1% <15 min	<3.9 mmol/L	<10% <2h 24min	>13.9 mmol/L
Trudnoća Tip 1/ Tip 2/ Gestacijski	>70% >16h 48min	3.5-7.8 mmol/L	<4% <1 h	<3.5 mmol/L*	<25% <6 h	>7.8 mmol/L
			<1% <15 min	<3 mmol/L*		
* koncentracije glukoze fiziološki su niže tijekom trudnoće Svako povećanje od 5% u TIR-u povezano je sa značajnim kliničkim prednostima.						

smanjenje rizika mnogo manje. Takve strože ciljne vrijednosti su opravdane ukoliko se mogu postići bez znatne hipoglikemije te prije svega kod osoba mlađe životne dobi s kraćim trajanjem bolesti te dužeg očekivanog životnog vijeka i bez značajnog kardiovaskularnog rizika. Vrijednostima HbA1c između 7,5% i 8% treba težiti kod starijih osoba s komorbiditetima čija bolest duže traje te kod osoba koje su sklone hipoglikemiji. Stoga, kod postavljanja glikemijskih ciljeva pristup treba biti individualiziran te se moraju uzeti u obzir brojni čimbenici vezani uz bolesnika i samu bolest što je prikazano u tablici 5. (30,31)

Tablica 5. Čimbenici vezani uz bolesnika i bolest koji se koriste za određivanje optimalnih glikemijskih ciljeva. Prema: Inzucchi SE i sur. (33)

Značajke bolesnika / bolesti	Stroža kontrola ← HbA1c 7% → Manje strogo
Rizik od hipoglikemije / nuspojava lijeka	 nizak → visok
Trajanje bolesti	 novo dijagnosticirano → dugotrajna
Očekivano trajanje života	 dugo → kratko
Značajni komorbiditeti	 odsutni → nekoliko / umjereni → teški
Utvrđene vaskularne komplikacije	 odsutne → umjerene → teške
Stav pacijenta i očekivana suradljivost	 visokomotiviran, suradljiv, izvrsne mogućnosti samopomoći → slabo motiviran, nesuradljiv, slabe mogućnosti samopomoći
Podrška zdravstvenog sustava	 dostupna → ograničena

9. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

9.1. ORALNI HIPOGLIKEMICI I OSTALI NEINZULINSKI LIJEKOVI

Osnovne skupine lijekova koji se koriste u liječenju šećerne bolesti tipa 2 su su β -citotropni lijekovi i ne- β -citotropni lijekovi te inzulinski pripravci. Glavni predstavnici β -citotropnih lijekova su derivati sulfonilureje, meglitinidi, agonisti GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitori. Mehanizam djelovanja tih lijekova je stimulacija β -stanica na lučenje inzulina. Kod nekih skupina je stimulacija β -stanica neovisna o glukozu (derivati sulfonilureje, meglitinidi), dok je kod drugih ovisna o glukozu (agonisti GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitori). Ne- β -citotropni lijekovi postižu hipoglikemijski učinak drugim mehanizmima, a glavni predstavnici su bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori α -glukozidaze i SGLT-2 inhibitori. (31)

- **BIGVANIDI**

Predstavnici. Glavni predstavnik skupine bigvanida je metformin. Uz promjene životnog stila što uključuje dijabetičku dijetu, smanjenje tjelesne mase te fizičku aktivnost, metformin je terapija izbora i zlatni standard u liječenju DM2. (31)

Mehanizam djelovanja. Primarni mehanizam djelovanja je smanjenje proizvodnje glukoze u jetri aktivacijom enzima protein-kinaze koju aktivira AMP (AMPK, engl. *AMP-activated protein kinase*). Drugi mogući mehanizmi djelovanja su usporavanje apsorpcije glukoze u crijevima, smanjenje rezistencije perifernih tkiva na inzulin te smanjenje glukoneogeneze u bubrezima. Djelovanje metformina na snižavanje koncentracije glukoze u krvi ne ovisi o funkciji β -stanica gušterače i nema učinka na sekreciju inzulina pa su hipoglikemije iznimno rijetke. Metformin se ne metabolizira pa se eliminira isključivo bubrezima u aktivnom obliku. (34)

Klinička primjena. Metformin se preporučuje kao terapija izbora u liječenju T2DM. Može se primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim hipoglikemicima ukoliko je monoterapija nedovoljna. Terapija metforminom smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih bolesti. Koristi se i u prevenciji T2DM kod pretilih osoba sa smanjenom tolerancijom glukoze i hiperglikemijom natašte. Ne povećava tjelesnu masu, već se povezuje s njezinim umjerenim gubitkom. Terapijska doza se kreće u rasponu od 500 mg/dan do maksimalne doze 3 g/dan.

Uobičajena početna doza je 500 mg prije spavanja tijekom tjedan dana, nakon čega se može uvesti još 500 mg s doručkom, ovisno o vrijednosti glikemije, i nadalje povećavati dozu do maksimalne. Dnevnu dozu bi uvijek trebalo raspodijeliti na više doza zbog mogućih neželjenih štetnih učinaka u probavnom traktu, a postoji i formulacija s produženim djelovanjem koja se uzima jednom dnevno te je indicirana u slučaju nepodnošenja metformina. (31, 34)

Nuspojave. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne tegobe poput mučnine, povraćanja, proljeva, nadutosti i metalnog okusa. U većine bolesnika su navedene nuspojave prolazne, dok se u oko 5% bolesnika ipak mora prestati s terapijom. Tijekom dugoročne primjene metformina moguća je smanjena apsorpcija vitamina B12 pa je potrebno jednom godišnje napraviti kontrolu razine vitamina B12. Vrlo rijetka, ali teška nuspojava je laktična acidoza koja se može spriječiti poštujući kontraindikacije. (34)

Kontraindikacije. Bigvanidi se ne smiju primjenjivati u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, tj. $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Također su kontraindicirani kod jetrene insuficijencije, alkoholizma, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju (srčano ili respiratorno zatajenje, šok), dijabetičkoj ketoacidozi i dijabetičkoj komi. Primjenu metformina treba ukinuti kod hospitaliziranih bolesnika, tj. prije, za vrijeme i nakon operacija te prije radiokontrastnih pretraga. (4, 34)

▪ DERIVATI SULFONILUREJE

Predstavnici. Prva generacija derivata sulfonilureje koju čine tolbutamid, klorpropamid i tolazamid sve više nestaje iz uporabe, a zbog manje neželjenih štetnih učinaka i manje interakcija zamjenjuje ju druga generacija koju čine glibenklamid, glipizid, glimepirid, glikvidon te osobito gliklazid. (34)

Mehanizam djelovanja. Derivati sulfonilureje potiču otpuštanje inzulina iz β -stanica gušterače neovisno o glukozu, odnosno u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji. To znači da je za njihovo djelovanje nužna očuvana funkcija β -stanica. Mehanizam djelovanja podrazumijeva vezanje za sulfonilureja receptor koji je povezan s kalijским kanalima ovisnima o ATP-u na membrani β -stanica, nakon čega dolazi do zatvaranja kalijških kanala i depolarizacije β -stanica, što dovodi do otvaranja o naponu ovisnih kalcijških kanala te ulaska kalcija u β -stanicu. Posljedica toga je otpuštanje već stvorenog inzulina. Budući da djeluju neovisno o razini

glikemije, s vremenom dolazi do pogoršanja disfunkcije β -stanica te do slabljenja njihova učinka. Dugotrajna primjena povezana je sa smanjenim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama. Izlučuju se najvećim dijelom bubrezima te jetrom. (4, 34)

Klinička primjena. Indicirani su u bolesnika s T2DM. Smanjuju glukozu natašte i postprandijalno, a budući da potiču otpuštanje inzulina, treba ih uzimati neposredno prije obroka. Mogu se primijeniti kao monoterapija u slučaju kontraindikacije ili nepodnošenja metformina te u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima ili inzulinom. Terapiju treba započeti s malim dozama jednom dnevno uz doručak i povećavati u intervalima od 1 do 2 tjedna do postizanja odgovarajuće glikemije. Ukoliko je potrebna primjena velikih doza, preporuča se pola dnevne doze primijeniti ujutro, a pola navečer. Glimepirid i gliklazid se mogu primijeniti u jednoj dnevnoj dozi, prije doručka ili prvog glavnog obroka u danu. (4, 35, 36)

Nuspojave. Najčešći neželjeni štetni učinak je hipoglikemija koju dodatno može pogoršati neredovita prehrana, povećana tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola i bubrežna insuficijencija. Hipoglikemija se najrjeđe događa uz primjenu gliklazida, a najčešće uz primjenu glibenklamida. Česta je nuspojava i povećanje tjelesne mase što je posljedica povećane razine inzulina. Ostale rjeđe nuspojave uključuju gastrointestinalne tegobe, reakcije preosjetljivosti te poremećaje hematopoetskog sustava. (4, 35)

Kontraindikacije. Kontraindicirani su u bolesnika s T1DM te u stanjima kao što su ketoacidoza, dijabetička koma, teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre, trudnoća i dojenje. Primjenu derivata sulfonilureje potrebno je privremeno prekinuti u slučaju popratnih bolesti (trauma, infarkt miokarda, zarazne bolesti) i kirurškog zahvata. (35)

- MEGLITINIDI

Predstavnici. Repaglinid i nateglinid su predstavnici meglitinida (glinida).

Mehanizam djelovanja. Mehanizam djelovanja je sličan derivatima sulfonilureje. Inzulinski su sekretagozi, tj. stimuliraju otpuštanje inzulina iz β -stanica reguliranjem izlaska kalija kroz kalijске kanale. Imaju vrlo brz početak djelovanja, a učinak im je kratkotrajan. Metaboliziraju se u jetri.

Klinička primjena. Indicirani su kod bolesnika s T1DM. Budući da imaju brzi početak djelovanja, indicirani su u kontroli postprandijalnog porasta glukoze.

Uzimaju se neposredno prije obroka zbog rizika od hipoglikemije. Mogu se uzimati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabetičkim lijekovima.

Nuspojave. Najčešće nuspojave su hipoglikemija i porast tjelesne mase. Hipoglikemija je rjeđa u odnosu na derivate sulfonilureje zbog kratkodjelujućeg učinka. Ostale rjeđe nuspojave su mučnina i alergijske reakcije.

Kontraindikacije. Kontraindicirani su kod teške jetrene bolesti, T1DM, ketoacidoze, trudnoće i dojenja. (31, 34, 35)

- TIAZOLIDINDIONI

Predstavnici. Tiazolidindioni (glitazoni) su ne- β -citotropni lijekovi koji smanjuju rezistenciju na inzulin, a predstavnici su pioglitazon i rosiglitazon od kojih je na tržištu RH pioglitazon.

Mehanizam djelovanja. Tiazolidindioni smanjuju inzulinsku rezistenciju vezanjem na receptor gama aktiviran proliferatorom peroksisoma (PPAR- γ , engl. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*). PPAR- γ receptori se nalaze u masnom i mišićnom tkivu te u jetri. Vezanjem na PPAR- γ receptor, glitazoni moduliraju ekspresiju gena koji su uključeni u metaboliza lipida i glukoze, reguliraju diferencijaciju adipocita, smanjuju nakupljanje masti u jetri, potiču skladištenje masnih kiselina te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Primjenom glitazona se smanjuje razina inzulina u cirkulaciji što ukazuje na smanjenje inzulinske rezistencije. Imaju povoljan učinak na lipidni profil. Budući da mehanizam djelovanja uključuje regulaciju gena, učinak nastupa sporo, ali traje dugotrajno. Izlučuju se putem jetre.

Klinička primjena. Pioglitazon je indiciran u liječenju T1DM, a djeluje i na nealkoholnu jetrenu steatozu. Može se primijeniti kao monoterapija u slučaju kontraindikacije ili nepodnošenja metformina, a može se primijeniti i kao dvojna ili trojna peroralna terapija u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom. Također, može se kombinirati s inzulinom. Uobičajena početna doza pioglitazona je 15-30 mg jedanput na dan, a može se povećati do 45 mg jedanput na dan. Prije početka liječenja je potrebno provjeriti jetrene enzime, a preporučuje se praćenje funkcije jetre i nakon početka terapije pioglitazonom.

Nuspojave. Najčešći neželjeni štetni učinci su povećanje tjelesne mase, edemi, anemija, kongestivno zatajenje srca i frakture kostiju u žena. Rijetko dovode do

teškog oštećenja jetre. Nakon otkrića povećane kardiovaskularne smrtnosti na terapiji rosiglitazonom isti je 2008. godine povučen s tržišta EU te RH.

Kontraindikacije. Kontraindicirani su kod oštećene funkcije jetre, srčanog popuštanja, dijabetičke ketoacidoze, karcinoma mokraćnog mjehura, hematurije nepoznatog uzroka, trudnoće i dojenja. (4, 31, 34, 35)

- INHIBITORI α -GLUKOZIDAZE

Predstavnici. Glavni predstavnici skupine inhibitora α -glukozidaze su akarboza i miglitol, od kojih je akarboza na tržištu RH.

Mehanizam djelovanja. Inhibiraju enzime α -glukozidaze koji se nalaze u početnom dijelu tankog crijeva. Posljedica toga je smanjena razgradnja škroba i disaharida u monosaharide te smanjenje postprandijalne hiperglikemije i inzulina u krvi.

Klinička primjena. Akarboza je indicirana u liječenju T2DM, a može se primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim hipoglikemicima te inzulinom. Uobičajena doza je 25-100 mg neposredno prije svakog glavnog obroka.

Nuspojave. Najčešći neželjeni štetni učinci su nadutost, proljev i bol u trbuhu. Hipoglikemija može nastati pri istodobnoj primjeni sa sulfonilurejom ili inzulinom.

Kontraindikacije. Kontraindikacije za primjenu su teško oštećenje funkcije jetre, teško oštećenje bubrežne funkcije, upalna bolest crijeva, ulceracije debelog crijeva, hernije, ileus. Također, ne smiju se primijeniti u trudnoći i dojenju te mlađima od 18 godina. (34, 35)

- INHIBITORI ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4)

Predstavnici. Predstavnici ove skupine su sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin i saksagliptin. (34)

Mehanizam djelovanja. Lijekovi ove skupine inhibiraju enzim DPP-4, a posljedica toga je povišenje razina aktivnih inkretinskih hormona uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) i inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP). Hormoni GLP-1 i GIP se izlučuju u crijevima nakon obroka te sudjeluju u regulaciji homeostaze glukoze, tj. povećavaju sintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz β -stanica gušterače, a smanjuju lučenje glukagona iz α -stanica gušterače. Inhibitori enzima DPP-4 iznimno rijetko uzrokuju hipoglikemije s obzirom da su im učinci ovisni o glukozu. (36)

Klinička primjena. Inhibitori enzima DPP-4 su indicirani u liječenju T2DM. Mogu se primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima i inzulinom. Imaju neutralan učinak na tjelesnu masu. Izlučuju se bubrezima te se preporučuje procijeniti bubrežnu funkciju prije početka liječenja odnosno prilagoditi dozu u slučaju oštećenja funkcije bubrega. (4, 31)

Nuspojave. Mogući neželjni štetni učinci uključuju nazofaringitis, infekcije mokraćnog sustava, glavobolje i reakcije preosjetljivosti (urtikarija, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom). (34)

Kontraindikacije. Primjenu lijekova iz ove skupine potrebno je prekinuti u slučaju pankreatitisa i reakcija preosjetljivosti. Kod oštećenja bubrežne funkcije potrebna je prilagodba doze. Kontraindicirani su kod T1DM kao i kod trudnoće i dojenja. (34, 37)

- AGONISTI GLP-1 RECEPTORA

Predstavnici. Predstavnici agonista GLP-1 receptora s kratkotrajnim djelovanjem su eksanatid i liksisenatid, a predstavnici s dugotrajnim djelovanjem su liraglutid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid i eksanatid produljenog oslobađanja. (38)

Mehanizam djelovanja. Inkretinski su mimetici. Vežući se za GLP-1 receptor, potiču lučenje inzulina i smanjuju lučenje glukagona u ovisnosti o glukozi. Zbog takvog učinka ovisnog o glukozi rijetko uzrokuju hipoglikemije. Kratkodjelujući agonisti smanjuju postprandijalnu glikemiju, dok agonisti dugotrajnog djelovanja smanjuju glikemiju i nakon obroka i natašte. Također, usporavaju pražnjenje želuca i smanjuju apetit što posljedično smanjuje konzumaciju hrane i dovodi do smanjenja tjelesne mase. Nadalje, imaju pozitivne učinke na čimbenike kardiovaskularnog rizika. Osim smanjenja tjelesne mase, povoljno djeluju na krvni tlak, poboljšavaju lipidni profil, a povezuju se i sa smanjenjem glavnih štetnih kardiovaskularnih događaja. (4, 28)

Klinička primjena. Indicirani su u liječenju T2DM i pretilosti. Preporučuju se kao monoterapija ili dodatna terapija uz standardno liječenje kod osoba s dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima. Primjenjuju se supkutano, a semaglutid je dostupan i u obliku tableta. Terapiju je potrebno započeti nižim dozama te po potrebi postepeno povećavati. Kratkodjelujući agonisti se primjenjuju 60 minuta prije obroka, 1-2 puta dnevno, a dugodjelujući se primjenjuju neovisno o obroku, jednom na dan ili jednom u tjedan dana. (28, 31, 34, 38)

Nuspojave. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne tegobe poput mučnine, proljeva i povraćanja koje se javljaju na početku liječenja ili nakon povećanja doze, a uglavnom prestanu spontano. Ostali neželjeni učinci uključuju glavobolju, eritem na mjestu injekcije i povećani rizik za pankreatitis. (34, 38)

Kontraindikacije. Agonisti GLP-1 receptora su kontraindicirani kod osoba koje u anamnezi imaju pankreatitis, medularni karcinom štitnjače i MEN 2 (multipla endokrina neoplazija tip 2). Ostale kontraindikacije su trudnoća, dojenje, gastrointestinalne bolesti poput gastropareze i upalnih bolesti crijeva te teško oštećenje bubrežne funkcije. (34, 39)

- SGLT-2 INHIBITORI

Predstavnici. Predstavnici skupine inhibitora suprijenosnika natrija i glukoze 2 su dapagliflozin, empagliflozin i kanagliflozin. (34)

Mehanizam djelovanja. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji suprijenosnika natrija u glukoze 2 koji se nalazi u proksimalnom tubulu bubrega, a to dovodi do inhibicije reapsorpcije glukoze, smanjenog bubrežnog praga za glukozu i konačno do povećanog izlučivanja glukoze urinom. Dakle, smanjenje razine glukoze je posredovano promjenom bubrežnog praga i nije ovisno o inzulinu. Gubitak glukoze urinom može potaknuti umjereno smanjenje tjelesne mase. Procjenjuje se da se dnevno izgubi oko 75 grama glukoze (približno 300 kcal/dan), a ukupni gubitak kilograma tijekom liječenja sa SGLT-2 inhibitorima iznosi 2-3 kg. Budući da je smanjena i reapsorpcija natrija u proksimalnom tubulu, posljedično dolazi do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za 2,46 mmHg te dijastoličkog za 1,46 mmHg. Osim povoljnih učinaka na glikemiju, tjelesnu masu i krvni tlak, ovi lijekovi imaju povoljne učinke na lipidni profil, krutost arterija (arteriosklerozu), funkciju endotela te su kardioprotektivni i renoprotektivni. (40)

Klinička primjena. SGLT-2 inhibitori su indicirani za liječenje T2DM. Primijenjuju se kao monoterapija ili u kombinacijama s drugim hipoglikemicima i inzulinom. Preporučaju se dodati uz standardno liječenje budući da smanjuju rizik od kardiovaskularnih događaja. Daju se peroralno jednom na dan, neovisno o konzumaciji hrane. Učinak im ne ovisi o funkciji β -stanica gušterače pa su indicirani u svim fazama bolesti. Rijetko uzrokuju hipoglikemiju. Djelotvornost SGLT-2 inhibitora smanjuje se kod kronične bubrežne bolesti pa je potrebno prije početka liječenja procijeniti bubrežnu funkciju te ju nadzirati tijekom liječenja. (28, 34, 40)

Nuspojave. Najčešći neželjeni štetni učinci su urogenitalne infekcije, poliurija, dislipidemija, povišen hematokrit, ketoacidoza, povećanje kreatinina i ureje u serumu. Također postoji zabrinutost zbog povezanosti ovih lijekova s amputacijama donjih udova, Fournierovom gangrenom, povećanim rizikom od prijeloma kostiju, rakom dojke kod žena, karcinomom mjehura kod muškaraca, ortostatskom hipotenzijom, euglikemijskom ketoacidozom i akutnim zatajenjem bubrega. (40)

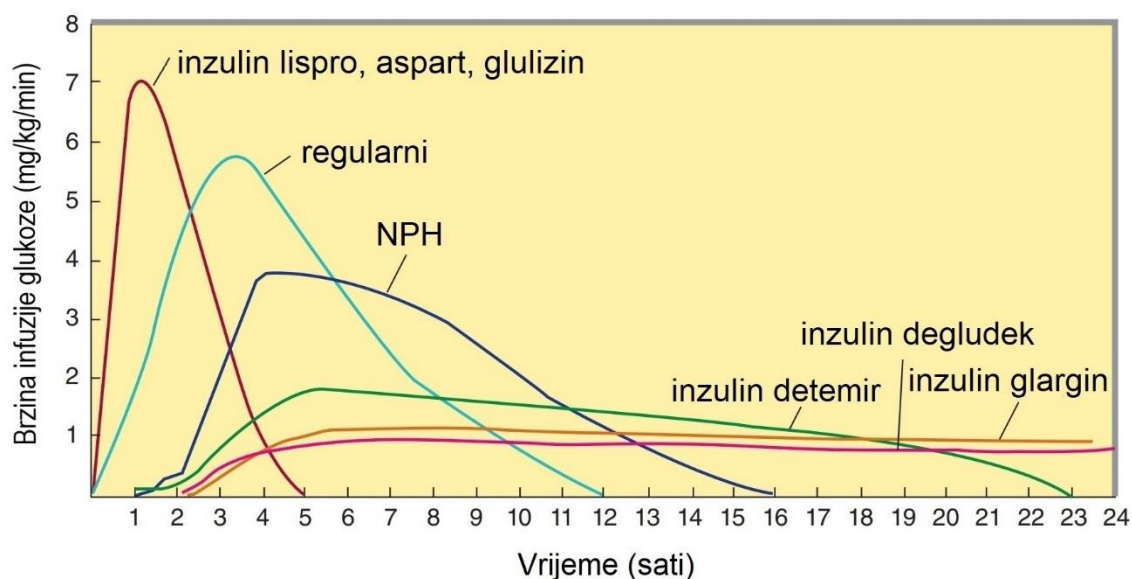
Kontraindikacije. Kontraindikacije za primjenu SGLT-2 inhibitora su dob <18 godina i >75 godina, T1DM, trudnoća, dojenje te oštećenje funkcije bubrega (eGFR<60 mL/min/1.73 m²). (34, 35)

9.2. INZULIN

Inzulin je hormon koji izlučuju β -stanice gušterače, a svoje učinke ostvaruje djelujući na jetru, mišiće i masno tkivo. Budući da kod T1DM dolazi do uništenja β -stanica što uzrokuje manjak inzulina, liječenje inzulinom je neophodno za sve osobe koje imaju T1DM. Inzulinska terapija je također indicirana u liječenju T2DM ako se oralnim hipoglikemicima i neinzulinskim lijekovima ne može postići odgovarajuća glikemija ili ako su kontraindicirani. (31, 34)

Postoje četiri osnovne vrste inzulinskih pripravaka. Na slici 2 je prikazano trajanje djelovanja različitih vrsta inzulina. Brzodjelujući inzulinski analozi (lispro, aspart, glulizin) imaju vrlo brzi nastup učinka, ali djeluju kratko pa se uzimaju neposredno prije ili za vrijeme obroka. Kratkodjelujući humani inzulini su također prandijalni, a ostvaruju najveći učinak 30 minuta nakon primjene, dok ukupno djeluju 6-8 sati. Srednjedugodjelujući inzulini (NPH) imaju odgođenu apsorpciju i početak djelovanja zbog kombinacije odgovarajućih količina inzulina i protamina, a uobičajeno se primjenjuju 2-4 puta dnevno. Dugodjelujući inzulinski analozi (detemir, glargin, degludek) su prikladni za osiguravanje bazalnih potreba inzulina i uobičajeno se primjenjuju 1-2 puta dnevno. Predmiješani inzulini su preparati koji u određenim omjerima (najčešće 70/30, 50/50 i 75/25) sadrže NPH inzulin i brzodjelujući ili kratkodjelujući inzulin. Primjena inzulina većinom je supkutana, a samo iznimno intravenska. Za supkutanu primjenu se mogu koristiti jednokratne plastične šprice s iglama, zatim tzv. penovi, a postoje je i uređaji za kontinuiranu primjenu inzulina

(inzulinske pumpe). Iznimno, postoje uređaji za inhalacijsku primjenu inzulina koji su odobreni za liječenje dijabetesa kod odraslih. (34)

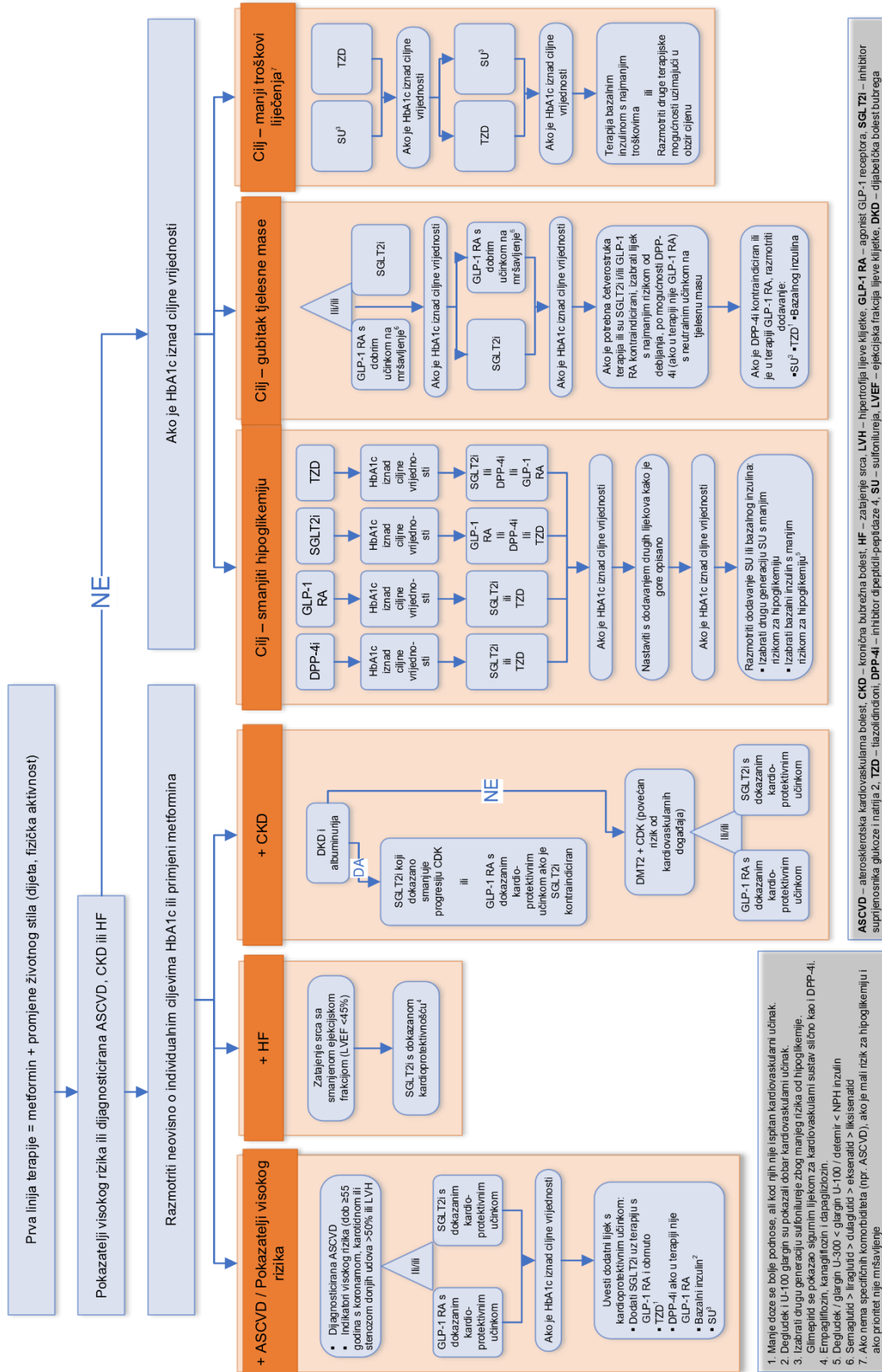


Slika 2. Prikaz trajanja djelovanja različitih vrsta inzulina. Prema: Katzung BG. (2018.), str. 755.

(34)

9. 3. NOVE SMJERNICE ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Američko udruženje za dijabetes (engl. *The American Diabetes Association, ADA*) i Europsko udruženje za istraživanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes, EASD*) su 2018. godine objavili smjernice u liječenju hiperglikemije kod T2DM u kojima preporučuju pristup usmjeren na pacijenta prilikom odabira odgovarajućeg farmakološkog liječenja hiperglikemije. To podrazumijeva da je potrebno razmotriti neke važne čimbenike kod pacijenta, kao što su popratne bolesti poput aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (engl. *atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD*), visok rizik od ASCVD, kronične bolesti bubrega, zatajenje srca, rizik od hipoglikemije, učinak na tjelesnu masu, nuspojave, cijena te suradljivost pacijenta. Liječenje se treba temeljiti na farmakološkoj terapiji uz promjenu životnog stila, tj. zdrav način života koji uključuje pravilnu prehranu i tjelesnu aktivnost. Smjernice su ažurirane 2019. godine, a na slici 2 su prikazane smjernice koje je objavilo Američko udruženje za dijabetes (ADA) u siječnju 2021. godine. (6)



Slika 3. Smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Prema: American Diabetes Association. (2021.), str. 116. (6)

Kod odraslih s dijagnozom T2DM liječenje se započinje metforminom ukoliko nema kontraindikacija te promjenama u načinu života. Metformin je učinkovit, siguran i jeftin lijek te može smanjiti rizik od kardiovaskularnih događaja i smrti. Dostupan je u formulaciji s trenutnim oslobađanjem (primjenjuje se dva puta dnevno) ili s produženim oslobađanjem (primjenjuje se jednom dnevno). U usporedbi sa sulfonilurejom, metformin kao prva linija povoljno djeluje na HbA1c, tjelesnu masu i kardiovaskularnu smrtnost. U bolesnika s kontraindikacijama ili netolerancijom metformina početna terapija treba se temeljiti na čimbenicima bolesnika i potrebno je razmotriti lijek iz druge skupine. Ukoliko je uz primjenu metformina nakon 3 mjeseca i dalje nezadovoljavajuća glikemija, odnosno HbA1c $\geq 1,5\%$ iznad ciljne vrijednosti, potrebno je metformin kombinirati s još jednim lijekom iz skupine sulfonilureje, tiazolidindiona, DPP-4 inhibitora, SGLT-2 inhibitora, agonista GLP-1 receptora ili s bazalnim inzulinom. Agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori imaju prednosti kod pacijenata s pretilošću. Ukoliko glikemija i dalje nije zadovoljavajuća, potrebna je trojna terapija, tj. treći lijek uz dvojni terapiju. Preporučuje se inicijalno započeti kombiniranu terapiju umjesto postepenog dodavanja lijekova metforminu kako bi se održao ciljni HbA1c. Početna kombinirana terapija ima prednost jer se brže postižu glikemijski ciljevi, a dulje se održavaju, što doprinosi manjoj učestalosti komplikacija T2DM. Stoga inicijalnu kombiniranu terapiju tj. intenzivnije liječenje treba razmotriti kod pacijenata koji imaju razinu HbA1c 1,5 – 2,0% iznad ciljne vrijednosti. (6)

Kod pacijenata s dijagnosticiranom ASCVD ili pokazateljima visokog rizika za ASCVD (bolesnici stariji od 55 godina sa stenozom koronarne, karotidne ili arterije donjih ekstremiteta $> 50\%$ ili hipertrofijom lijeve klijetke), zatajenjem srca ili kroničnim bubrežnim zatajenjem preporučuje se lijek iz skupine agonista GLP-1 receptora ili SGLT-2 inhibitora, odnosno lijek koji je dokazano kardioprotektivan ili renoprotektivan, čak i neovisno o vrijednosti HbA1c i neovisno o primjeni metformina. (6, 28) Terapija inzulinom ima prednost kod izražene hiperglikemije te posebno ako su prisutne i kataboličke značajke (gubitak težine, hipertrigliceridemija, ketoza). Ako je prilikom dijagnosticiranja bolesti razina glukoze $\geq 16,7$ mmol/L ili HbA1c $> 10\%$, zatim ako postoje simptomi hiperglikemije (poliurija, polidipsija) ili znakovi katabolizma (gubitak na tjelesnoj masi), uobičajeno je započeti terapiju inzulinom, a naknadno prijeći na oralne lijekove. Sveobuhvatna edukacija o samokontroli glukoze u krvi, prehrani te odgovarajućem liječenju hipoglikemije je

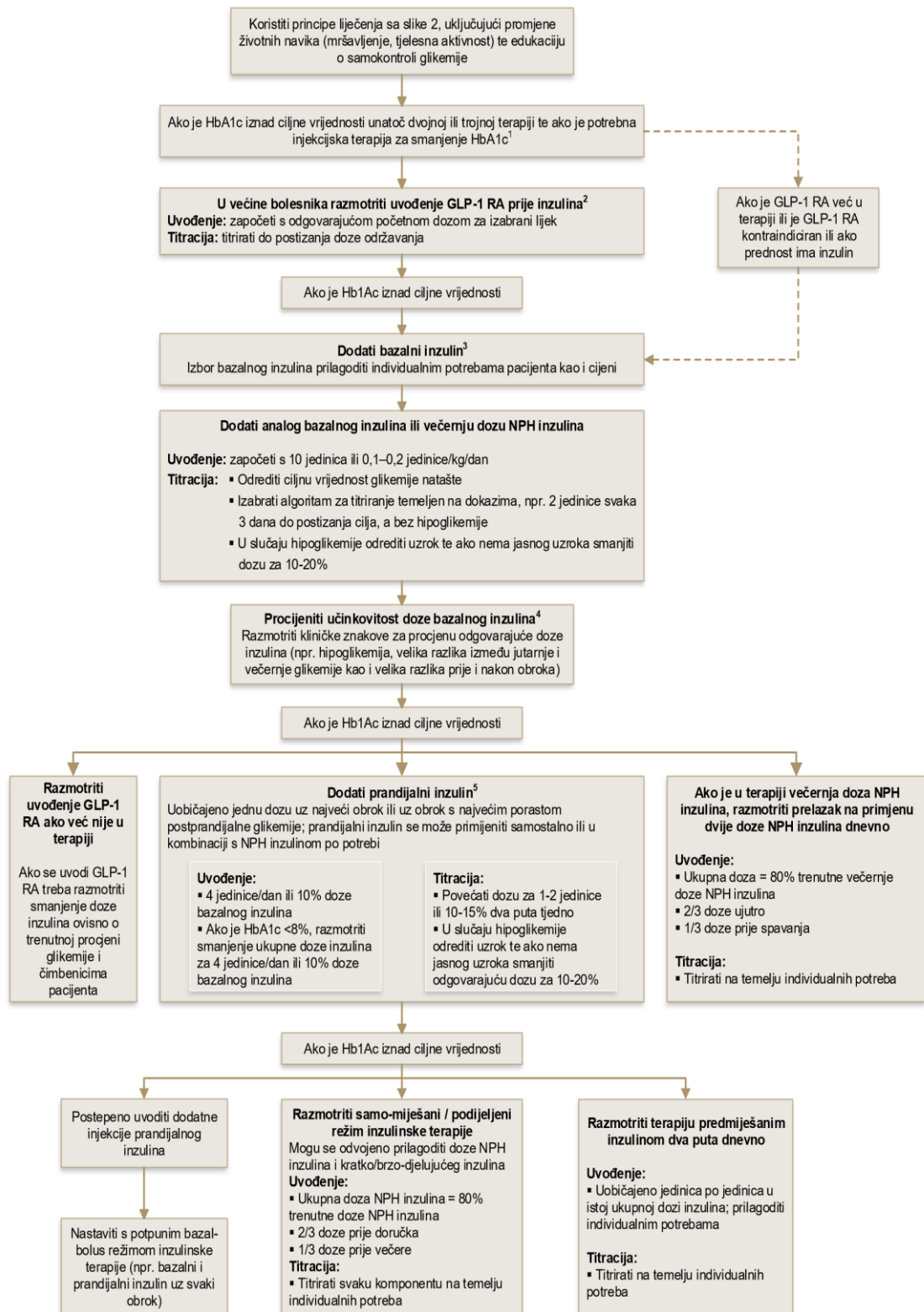
važna za sve osobe koje koriste inzulin. U tablici 6 je prikazano trajanje djelovanja osnovnih pripravaka inzulina. Bazalni inzulin je najprikladniji početni režim inzulina i može se dodati metforminu i drugim oralim hipoglikemicima. Početne doze mogu se procijeniti na temelju tjelesne mase (0,1 – 0,2 jedinice/kg/dan) i stupnja hiperglikemije, uz individualnu titraciju tijekom nekoliko dana ili tjedana po potrebi. Osnovno djelovanje bazalnog inzulina je spriječiti proizvodnju glukoze u jetri i ograničiti hiperglikemiju tijekom noći i između obroka. Kontrola glukoze natašte može se postići humanim NPH inzulinom ili analogom dugodjelujućeg inzulina. Neke osobe s T2DM zahtijevaju, osim bazalnog inzulina, primjenu prandijalnog inzulina (prije jela). Doza od 4 jedinice ili 10% doze bazalnog inzulina uz najveći obrok je sigurna procjena za početnu terapiju. Naknadno se doza može pojačati po potrebi. Ukoliko se dodaju veće doze prandijalnog inzulina, a posebno s večernjim obrokom, treba razmotriti smanjenje bazalnog inzulina. Osobe s T2DM su općenito inzulin rezistentnije od osoba s T1DM, trebaju veće dnevne doze (≈ 1 jedinica/kg) i imaju niže stope hipoglikemije. U slučaju potrebe za velikim dozama inzulina, dostupni su koncentrirani pripravci. Regularni inzulin U-500 je pet puta koncentriraniji od regularnog inzulina U-100, ima drugačiju farmakokinetiku s odgođenim početkom i duljim trajanjem djelovanja, ima karakteristike poput inzulina srednjeg djelovanja (NPH) i može se primijeniti 2-3 puta dnevno. U-200 degludek i U-300 glargin su 2 i 3 puta koncentriraniji od njihovih formulacija U-100 i omogućuju veće doze bazalnog inzulina po volumenu. FDA je također odobrila koncentriranu formulaciju brzo djelujućeg inzulina lispro U-200 (200 jedinica / ml) i inzulina lispro-aabc (U-200). Inhalacijski inzulin je dostupan kao brzodjelujući inzulin čiji učinak počinje 12-15 minuta nakon udisanja s malog uređaja za jednokratnu uporabu. Maksimalni učinak postiže za približno 1 sat, a ukupno trajanje učinka je oko 3 sata. Dakle djeluje brže, a kraće u odnosu na supkutano primijenjeni inzulin. U kliničkim ispitivanjima je inhalacijski inzulin u kombinaciji sa supkutanim bazalnim inzulinom bio jednako učinkovit u snižavanju glukoze kao i supkutani brzodjelujući inzulin u kombinaciji s bazalnim inzulinom. Najčešći štetni učinak inhalacijskog inzulina je kašalj. Kontraindiciran je kod pušača i bolesnika s kroničnim plućnim bolestima, poput astme i kronične opstruktivne plućne bolesti. Prije i nakon početka terapije inhalacijskim inzulinom potrebno je napraviti spirometriju kako bi se identificirala potencijalna bolest pluća. (6, 34)

Tablica 6. Trajanje djelovanja osnovnih pripravaka inzulina. Prema: Katzung BG. (34)

Vrsta inzulina	Početak djelovanja	Maksimalni učinak	Trajanje djelovanja
Lispro, aspart, glulizin	5 – 15 min	1 h – 1 h 30 min	3 – 4 h
Regularni	30 – 60 min	2 h	6 – 8 h
Inhalacijski inzulin	5 – 15 min	1 h	3 h
NPH	2 – 4 h	6 – 7 h	10 – 20 h
Glargin	30 min – 1 h	nema	≈24 h
Detemir	30 min – 1 h	nema	17 h
Degludec	30 min – 1 h 30 min	nema	>42 h

▪ KOMBINIRANA INJEKCIJSKA TERAPIJA

Na slici 4 su prikazane smjernice za primjenu kombinirane injekcijske terapije. Ako je HbA1c >10% i/ili za >2% iznad ciljne vrijednosti, potrebno je razmotriti prelazak na kombiniranu injekcijsku terapiju. Pri započinjanju kombinirane injekcijske terapije, metformin treba ostati i dalje u terapiji, dok se sulfonilureja ukida. Kod bolesnika sa suboptimalnom kontrolom glikemije te kod onih kojima su potrebne velike doze inzulina, dodatna primjena tiazolidindiona ili SGLT-2 inhibitora može pomoći u poboljšanju kontrole glikemije i smanjenju potrebne količine inzulina, iako treba razmotriti potencijalne nuspojave. U kombiniranoj injekcijskoj terapiji mogu se koristiti agonist GLP-1 receptora dodan bazalnom inzulinu ili više doza inzulina, no prednost se daje kombinaciji agonista GLP-1 receptora i bazalnog inzulina budući da takva kombinacija ima snažan učinak na snižavanje glukoze, a smanjuje i debljanje i hipoglikemiju u usporedbi s pojačanim režimima inzulina. Dostupna su dva fiksna pripravka koji sadrže bazalni inzulin i agonist GLP-1 receptora: inzulin glargin i liksisenatid te inzulin degludec i liraglutid, a primijenjuju se jednom dnevno. Intenziviranje inzulinske terapije može se postići tako da se bazalnom inzulinu dodaju doze prandijalnog inzulina. Počinje se s jednom dozom uz najveći obrok u danu, a po potrebi se uvode doze i uz druge obroke. Kod bolesnika na bazalnom inzulinu kod kojih je potrebna dodatna kontrola glukoze vezano za obroke, terapija se može promijeniti na režim s predmiješanim inzulinom dva puta dnevno. Na slici 4 su prikazane mogućnosti i preporuke ukoliko je potrebno daljnje intenziviranje kako bi se postigli glikemijski ciljevi. Kada se započne s bazal-bolus terapijom (bazalni inzulin + brzodjelujući inzulin) važno je titrirati dozu i prilagoditi ju obrocima.



1. Razmotriti inzulin kao prvu liniju injekcijske terapije ako su prisutni znakovi katabolizma i simptomi hiperglikemije, zatim ako je HbA1c >10% ili je razina glukoze $\geq 16,7$ mmol/L te ako se radi o dijagnozi šećerne bolesti tip 1.
2. Prilikom odabira lijeka iz skupine GLP-1 RA, potrebno je razmotriti učinak lijeka u smanjenju HbA1c u i smanjenju tjelesne mase, a također treba uzeti u obzir učestalost primjene lijeka te sklonost pacijenta prema uzimanju lijeka iz ove skupine. Kod pacijenata s kardiovaskularnom bolešću preporuča se lijek iz skupine agonista GLP-1 RA koji je dokazano kardioprotektivan.
3. Kod pacijenata koji su na kombiniranoj terapiji bazalnog inzulina i GLP-1 RA, razmotriti primjenu pripravka s fiksnim omjerom bazalnog inzulina i GLP-1 RA (degludek + liraglutid, glargin + liksisenatid).
4. Ako pacijent ima hipoglikemije ili često zaboravi uzeti većemju dozu NPH inzulina, razmotriti prebacivanje na dugodjelujući bazalni inzulin u jutarnjoj dozi umjesto večernje doze NPH inzulina.
5. Ako se prandijalni inzulin dodaje uz NPH inzulin, razmotriti uvođenje samo-miješanog ili predmiješanog inzulina kako bi se smanjio broj potrebnih injekcija.

Slika 4. Smjernice za primjenu injekcijske terapije. Prema: American Diabetes Association. (2021.), str. 117. (6)

Budući da je sve više starije populacije s dijabetesom, potrebno je pojednostaviti složene režime inzulina kako bi se poboljšala suradljivost bolesnika da redovito uzimaju terapiju te da se postigne što bolja kontrola glikemije. (6, 41)

10. KARDIOVASKULARNE STUDIJE S AGONISTIMA GLP-1 RECEPTORA I SGLT-2 INHIBITORIMA

2008. godine je FDA izdala smjernice za provođenje ispitivanja kardiovaskularnih ishoda za sve nove lijekove za liječenje T2DM. Postoje brojna velika randomizirana kontrolirana ispitivanja učinaka na kardiovaskularne događaje za tri SGLT-2 inhibitora (empagliflozin, kanagliflozin i dapagliflozin) i za četiri agonista GLP-1 receptora (liraglutid, albiglutid, semaglutid i dulaglutid) koje je odobrila FDA. (28)

10.1. STUDIJE S AGONISTIMA GLP-1 RECEPTORA

Studija LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) je bila randomizirana, dvostruko slijepa, a ispitivala je učinak liraglutida u odnosu na placebo na kardiovaskularne ishode kod 9340 bolesnika s DMT2 i kardiovaskularnim bolestima ili visokim kardiovaskularnim rizikom. Sudionici studije su bili prosječne dobi 64 godine, s trajanjem dijabetesa oko 13 godina. Preko 80% sudionika je imalo utvrđenu kardiovaskularnu bolest. Nakon medijana praćenja od 3,8 godina, studija je pokazala da se primarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih bolesti, nefatalni infarkt miokarda ili moždani udar) dogodio znatno rjeđe u skupini bolesnika koja je primala liraglutid (13%) nego u skupini koja je primala placebo (14,9%). Također, bila je niža smrtnost od kardiovaskularnih uzroka u skupini s liraglutidom (4,7%) nego u placebo skupini (6,0%). Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do prekida liječenja liraglutidom bili su gastrointestinalni događaji. (42)

SUSTAIN-6 studija je ispitivala učinke supkutanog semaglutida kod 3297 bolesnika s DMT2, a 83,0% ih je imalo kardiovaskularnu bolest, kroničnu bolest bubrega ili oboje. Sudionici su dobivali semaglutid jednom tjedno, odnosno placebo u drugoj skupini, tijekom dvije godine. Rezultati pokazuju da se primarni ishod dogodio kod 6,6% bolesnika u skupini koja je primala semaglutid u usporedbi s 8,9% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Stope smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka bile su slične u obje skupine, međutim, u skupini sa semaglutidom je zabilježen manji broj slučajeva nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara u usporedbi s placebo skupinom. (43)

PIONEER 6 studija je ispitivala učinke oralnog semaglutida jednom dnevno kod 3183 bolesnika. Tijekom medijana vremena praćenja od 15,9 mjeseci, rezultati su pokazali da oralni semaglutid nije lošiji u odnosu na placebo, tj. glavni štetni kardiovaskularni događaji su evidentirani kod 3,8% bolesnika u skupini semaglutida, u usporedbi s 4,8% bolesnika u placebo skupini. (44)

Harmony Outcomes studija je ispitivala učinak supkutano primijenjenog albiglutida kod 9463 bolesnika s dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima. Jedna skupina sudionika je uz standardnu terapiju dobivala supkutanu injekciju albiglutida jednom tjedno, dok je druga skupina dobivala odgovarajući volumen placeba jednom tjedno. Tijekom medijana praćenja od 1,6 godine, pokazalo se da albiglutid smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara, tj. primarni ishod se dogodio kod 7% bolesnika u skupini koja je primala albiglutide (incidencija 4,6 događaja na 100 osoba-godina) te kod 9% u skupini koja je primala placebo (incidencija 5,9 događaja na 100 osoba-godina). (45)

REWIND (The Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) studija je istraživala učinke dulaglutida na kardiovaskularne ishode. Ukupno 9990 sudionika je bilo randomizirano na skupinu koja je primala dulaglutid, odnosno skupinu koja je primala placebo. Sudionici su bili prosječne dobi od 66 godina, a prosječno trajanje dijabetesa im je bilo oko 10 godina te otprilike 32% ih je u anamnezi imalo aterosklerotske kardiovaskularne događaje. Tijekom medijana praćenja od 5,4 godine, primarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih bolesti, nefatalni infarkt miokarda ili moždani udar) dogodio se u 12,0% sudionika u skupini s dulaglutidom (stopa incidencije od 2,4 na 100 osoba-godina) i u 13,4% sudionika u placebo skupini (stopa incidencije 2,7 na 100 osoba-godina). Smrtnost od svih uzroka nije se razlikovala među skupinama. Važno je naglasiti da je samo u studiji REWIND dokazan kardiovaskularni benefit i kod osoba s rizičnim čimbenicima i kod osoba s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću. (46)

10.2. STUDIJE SA SGLT-2 INHIBITORIMA

EMPA-REG OUTCOME studija je ispitivala kardiovaskularne ishode empagliflozina kod bolesnika s T2DM. Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju koje prati učinke SGLT-2 inhibitora empagliflozina na kardiovaskularne ishode u

odnosu na placebo kod 7020 bolesnika s T2DM i kardiovaskularnim bolestima. Prosječna dob sudionika studije bila je 63 godine, a njih 57% je imalo dijabetes više od 10 godina te ih je 99% imalo i kardiovaskularne bolesti. Rezultati pokazuju da se tijekom medijana vremena praćenja od 3,1 godine primarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih bolesti, nefatalni infarkt miokarda ili moždani udar) dogodio u 10,5% u skupini empagliflozina u odnosu na 12,1% u placebo skupini. Nije bilo značajnih razlika u stopama infarkta miokarda ili moždanog udara, ali u skupini koja je primala empagliflozin bile su značajno niže stope smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka tj. 3,7% u odnosu na 5,9% u placebo skupini (38% smanjenje relativnog rizika). Zaključno, preporuča se dodati empagliflozin u standardno liječenje kod odraslih s T2DM i kardiovaskularnim bolestima kako bi se smanjila stopa kardiovaskularne smrtnosti. (47)

CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) i CANVAS-Renal (CANVAS-R) su dvije velike studije koje su ispitivale učinke SGLT-2 inhibitora kanagliflozina na kardiovaskularne i renalne ishode. U obje studije su sudjelovale 10142 osobe s DMT2 i visokim kardiovaskularnim rizikom, a bili su nasumično podijeljeni u skupinu koja je dobivala kanagliflozin te placebo skupinu i pratilo ih se u prosjeku 3,6 godina. Prosječna dob sudionika je bila 63,3 godine, prosječno trajanje dijabetesa 13,5 godina, a njih 65,6% imalo je anamnezu kardiovaskularne bolesti. Rezultati pokazuju da je stopa primarnog ishoda (smrt zbog kardiovaskularnih bolesti, nefatalni infarkt miokarda ili moždani udar) bila niža u skupini s kanagliflozinom nego u placebo skupini, tj. dogodila se kod 26,9 u odnosu na 31,5 sudionika na 1000 osoba-godina. Također, rezultati su pokazali moguću korist s obzirom na progresiju albuminurije, potrebu za nadmjesnom bubrežnom terapijom ili smrti od bolesti bubrega. Zaključno, bolesnici liječeni kanagliflozinom imali su manji rizik od kardiovaskularnih događaja u odnosu na placebo skupinu, ali su imali veći rizik od amputacija, prvenstveno na razini nožnog prsta ili metatarzalne kosti. (48)

CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) studija je ispivala učinak kanagliflozina na bubrežne događaje kod 4401 bolesnika s DMT2 i kroničnom bubrežnom bolešću, s medijanom praćenja od 2,62 godine. Rezultati pokazuju da je rizik primarnog ishoda (završna faza bolesti bubrega, udvostručenje serumskog kreatinina, smrt zbog bubrežne ili kardiovaskularne bolesti) bio 30% niži u skupini koja je primala

kanagliflozin nego u skupini koja je primala placebo, sa stopom događaja od 43,2 odnosno 61,2 na 1000 osoba-godina. Skupina s kanagliflozinom imala je i manji rizik od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara i hospitalizacije zbog zatajenja srca. Nije bilo značajnih razlika u stopama amputacije ili prijeloma. (49)

DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombosis in Myocardial Infarction 58) bila je još jedna randomizirana, dvostruko slijepa studija koja je ispitala učinke dapagliflozina u odnosu na placebo na kardiovaskularne i bubrežne ishode kod 17160 bolesnika s DMT2 i utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili sa više čimbenika rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest. Prosječna dob sudionika je bila 64 godine, a njih oko 40% je imalo utvrđenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest. Rezultati su pokazali da liječenje dapagliflozinom nije rezultiralo višom ili nižom stopom glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja u usporedbi s placebom, ali je zabilježena niža stopa kardiovaskularne smrtnosti ili hospitalizacije kod bolesnika sa zatajenjem srca. Nije uočena razlika u kardiovaskularnoj smrtnosti među skupinama. (50)

DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) je studija koja je ispitala učinak dapagliflozina na prevenciju štetnih ishoda kod zatajenja srca. Rezultati su pokazali da je među bolesnicima sa zatajenjem srca i smanjenom frakcijom izbacivanja rizik od pogoršanja zatajenja srca ili smrti od kardiovaskularnih uzroka bio manji među onima koji su dobivali dapagliflozin nego među onima koji su dobivali placebo, bez obzira na prisutnost ili odsutnost dijabetesa. (51)

11. ZAKLJUČAK

Uvidom u stručnu literaturu može se zaključiti da se rizik od T2DM značajno povećava posljednjih godina. Velika prevalencija T2DM se povezuje ne samo s lošim životnim navikama kao što su nezdrava (visokokalorična) prehrana i smanjena tjelesna aktivnost već i sa debljinom i starenjem. Iznimno je važno šećernu bolest dijagnosticirati i liječiti što ranije kako bismo spriječili nastanak ili usporili progresiju kroničnih komplikacija i oštećenja organa. U liječenju T2DM je važan individualni pristup svakom oboljelom. Vodeći uzrok smrti u oboljelih od T2DM je aterosklerotska kardiovaskularna bolest što je uzeto u obzir u novim smjernicama za liječenje šećerne bolesti. Prva linija liječenja uključuje metformin uz promjenu životnih navika (dijeta, tjelesna aktivnost). Ako oboljeli od T2DM ima pokazatelje visokog rizika ili dijagnosticiranu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, kroničnu bolest bubrega ili srčano zatajenje, preporučuje se u terapiju uvesti dokazano kardioprotektivan/renoprotektivan lijek iz skupine agonista GLP-1 receptora ili SGLT-2 inhibitora, neovisno o primjeni metformina i vrijednosti HbA1c.

12. ZAHVALE

Na kraju ovog rada želim zahvaliti mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu, dr. med. na stručnom vodstvu, pruženoj pomoći i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji, roditeljima Đurđici i Vladi te sestri Ivani, koji su bili uvijek uz mene i pružili mi svu potrebnu pomoć tijekom studiranja. Zahvaljujem im na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i razumijevanju.

Veliku zahvalu dugujem Davoru na pruženoj podršci i vjeri u moj uspjeh tijekom cijelog studija te na tehničkoj pomoći u izradi ovog rada.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima i prijateljicama koji su moje studiranje učinili lakšim i ljepšim.

13. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: 2019. [Pristupljeno 16.2.2021.]. Dostupno na:
<https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
4. Larry Jameson J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Stephen LH, Loscalzo J. i sur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: McGraw Hill; 2018.
5. Poljičanin T, Švajda M. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2020. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. [Pristupljeno 9.6.2021.]. Dostupno na:
<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/05/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2020.-godinu.pdf>
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S111-124.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S15-S33.
8. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes care.* 2010;33:562-568.
9. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, et al. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2832-2835.
10. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, Knowler WC, Chatterjee R, Phillips LS, et al. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metab Open.* 2020;6:100031.

11. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2013;36:2995–3001.
12. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care*. 2016;39:1462–1467.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
14. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Ekiksson JG, Hemiö K, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673–1679.
15. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:474–480.
16. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Kahn SE, et al. Research group. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes?. *Diabetologia*. 2019;62:1319–1328.
17. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al. Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:452–461.
18. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–1686.
19. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Horton ES, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:866–875.

20. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165–2171.
21. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2102–2107.
22. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S34-S39.
23. American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1): S53-S72.
24. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42:731–754.
25. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2065–2079.
26. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1): S40-S52.
27. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:135-144
28. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1): S125-S150.
29. American College of Cardiology. ASCVD Risk Estimator Plus. [Pristupljeno 30.4.2021.]. Dostupno na:
<https://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/b>
30. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1): S73-S84.

31. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn.* 2016;138:1-21.
32. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42:1593–1603.
33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–149.
34. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology.* 14. izdanje. New York: McGraw Hill; 2018.
35. Francetić I, Reiner Ž, Makar-Aušperger K. *Farmakoterapijski priručnik.* Sedmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
36. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):479-86.
37. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:389.
38. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
39. Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *StatPearls [Internet].* 2020 Jun 23. [pristupljeno 25.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
40. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2965.
41. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. 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;41(12):2669-2701.

42. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
43. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
44. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841–851.
45. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519–1529.
46. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–130.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.
49. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
50. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–357.
51. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.

14. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Martina Kušec

Datum i mjesto rođenja: 22. 04. 1994., Koprivnica, Republika Hrvatska

Obrazovanje

2013. - 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2009. - 2013. Gimnazija Ivana Zakmardija Dijankovečkoga Križevci

2003. - 2008. Osnovna glazbena škola Alberta Štrige Križevci

2001. - 2008. Osnovna škola „Vladimir Nazor“ Križevci