

Nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Rumora, Tony

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:575413>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tony Rumora

Nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju i dijabetologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2	2
2.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
2.2. ETIOPATOGENEZA.....	3
2.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA	5
2.4. LIJEČENJE.....	6
2.5. PREVENCIJA	8
3. MEHANIZAM DJELOVANJA LIJEKOVA.....	9
3.1. Bigvanidi.....	10
3.2. Inzulinski sekretagozi	10
3.3. Inhibitori glukozidaze	11
3.4. Tiazolidindioni	11
3.5. Lijekovi s utjecajem na inkretinski sustav	11
3.5.1. DPP-4 inhibitori	12
3.5.2. GLP-1R agonisti	12
3.5.3. Dualni GLP-1R i GIP-R agonisti.....	12
3.6. SGLT-2 inhibitori.....	12
3.7. Inzulin	13
4. NUSPOJAVE LIJEKOVA	14
4.1. Bigvanidi.....	15
4.2. Inzulinski sekretagozi	16
4.3. Inhibitori glukozidaze	16
4.4. Tiazolidindioni	17
4.5. Lijekovi s utjecajem na inkretinski sustav	19
4.6. SGLT-2 inhibitori.....	20
4.7. Inzulin	22
5. ZAKLJUČAK.....	24
6. ZAHVALE	25
7. POPIS LITERATURE.....	26
8. ŽIVOTOPIS	33

POPIS KRATICA

AMP	adenozin monofosfat
AMPK	AMP-aktivirana protein kinaza
ATP	adenozin trifosfat
BNP	moždani natriuretski peptid (<i>eng. brain natriuretic peptide</i>)
DM	šećerna bolest (<i>lat. diabetes mellitus</i>)
DPP-4	dipeptidil peptidaza 4
GIP	želučani inhibitorni peptid (<i>eng. gastric inhibitory polypeptide</i>)
GIP-R	receptor za želučani inhibitorni peptid (<i>eng. gastric inhibitory polypeptide receptor</i>)
GLP-1	glukagonu sličan peptid-1 (<i>eng. glucagon-like peptide-1</i>)
GLP-1R	receptor za glukagonu sličan peptid-1 (<i>eng. glucagon-like peptide-1 receptor</i>)
GLUT4	prijenosnik glukoze tipa 4
GUK	glukoza u krvi
HDL	lipoprotein velike gustoće (<i>eng. high-density lipoprotein</i>)
HbA_{1c}	glikirani hemoglobin
ITM	indeks tjelesne mase (<i>eng. body mass index, BMI</i>)

LDL	lipoprotein niske gustoće (<i>eng. low-density lipoprotein</i>)
NPH	neutralni protamin Hagedorn
OGTT	oralni test opterećenja glukozom (<i>eng. oral glucose tolerance test</i>)
pH	pH-vrijednost
PPAR-α	peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor alfa
PPAR-γ	peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama
RR	relativni rizik
SGLT-2	kotransporter natrija i glukoze 2 (<i>eng. sodium-glucose transporter 2</i>)
SMK	slobodne masne kiseline
TNF-α	tumorski faktor nekroze alfa

SAŽETAK

Naslov: Nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Autor: Tony Rumora

Šećerna bolest tipa 2 je najčešća metabolička bolest današnjice koja je određena lošom ishranom, nedovoljnom fizičkom aktivnošću, genetskom komponentom te u većini slučajeva pretilošću. Povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom, ponajviše ako oboljele osobe uz nju imaju i druge komorbiditete. Ciljevi koji se nastoje postići se vežu za promicanje zdravlja i zdravog načina života te tako prevenirajući razvoj bolesti dovesti do smanjenja njene globalne incidencije i prevalencije. Ako se bolest ipak razvije, pomoću reedukacije, modifikacije jelovnika, redovite fizičke aktivnosti te farmakoterapije se nastoji izvršiti reverzija zdravstvenog stanja te usporavanje progresije bolesti i prevencija komplikacija. Skupine lijekova koji se danas koriste za terapiju šećerne bolesti tipa 2 su bigvanidi, inzulinski sekretagozi, inhibitori glukozidaze, tiazolidindioni, DPP-4 inhibitori, GLP-1R agonisti, dualni GLP-1R i GIP-R agonisti, SGLT-2 inhibitori te inzulin. Pristup modernim antidijabetičkim lijekovima je uvelike olakšao okolnosti i usporio tijek bolesti, međutim donio posebne izazove sa sobom poput izbora odgovarajućeg terapijskog pristupa, povećanog troška zdravstva te neželjenih učinaka prethodno spomenute terapije. Zadatak moderne medicine je istražiti nuspojave tih lijekova kako bi se prilagođavanjem terapije individualnim potrebama pacijenata ostvarili najbolji mogući rezultati u kontroli bolesti te produžio životni vijek uz poboljšanje životnog standarda osoba sa šećernom bolešću.

Ključne riječi: šećerna bolest tipa 2, farmakoterapija, nuspojave lijekova

SUMMARY

Title: Side effects of antidiabetic drugs used in treatment of type 2 diabetes

Author: Tony Rumora

Type 2 diabetes is the most common metabolic disease today, which is determined by poor nutrition, insufficient physical activity, a genetic component and, in most cases, obesity. It is associated with increased morbidity and mortality, especially if the affected people also have other comorbidities. The goals that are sought to be achieved are related to the promotion of health and a healthy lifestyle, thus preventing the development of the disease and leading to a decrease in its global incidence and prevalence. If the disease does develop, re-education, modification of the menu, more frequent physical activity, and pharmacotherapy are used to reverse the health condition and slow down the progression of the disease, and prevent complications. The groups of drugs used today for the treatment of type 2 diabetes are biguanides, insulin secretagogues, glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, GLP-1R agonists, dual GLP-1R and GIP-R agonists, SGLT-2 inhibitors and insulin. Access to modern antidiabetic drugs greatly eased the circumstances and slowed down the course of the disease, however, it brought with it special challenges such as the choice of an appropriate therapeutic approach, increased healthcare costs, and unwanted effects of the previously mentioned therapy. The task of modern medicine is to investigate the side effects of these drugs in order to achieve the best possible results in controlling the disease by adjusting the therapy to the individual needs of patients and to extend life expectancy while improving the standard of living of people with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus type 2, pharmacotherapy, drug side effects

1. UVOD

Šećerna bolest (eng. diabetes mellitus) je kronična metabolička bolest koja se primarno očituje poremećajem metabolizma hranidbenih makromolekula – ugljikohidrata, masti i bjelančevina, što posljedično rezultira povišenom razinom glukoze u krvi. Kronična hiperglikemija s vremenom dovodi do makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija – dislipidemije, hipertenzije, ateroskleroze te nefropatije, retinopatije i polineuropatije, koje kompromitiraju fiziološko funkcioniranje organizma te uzrokuju onesposobljenost te prijevremenu smrtnost što šećernu bolest predstavlja kao jedan iznimno veliki javnozdravstveni problem (1).

Šećerna se bolest s obzirom na uzročno – posljedičnu poveznicu može podijeliti na 4 tipa: šećerna bolest ovisna o inzulinu, šećerna bolest neovisna o inzulinu, gestacijska šećerna bolest te posebni oblici uzrokovani nekim drugim mehanizmom (sekundarna šećerna bolest) (1).

Pod šećernom bolesti ovisnom o inzulinu (DM tip I) se uglavnom podrazumijeva autoimuna bolest endokrinog dijela gušterače kod koje dolazi do autodestrukcije beta-stanica Langerhansovih otočića čime se gubi sposobnost sinteze, pohrane i izlučivanja inzulina. Takva se bolest često naziva i šećernom bolešću dječje dobi s obzirom na to da se takav oblik znatno češće javlja prije 30. godine, a ti su pacijenti na doživotnoj terapiji inzulinom (1).

Šećerna bolest neovisna o inzulinu (DM tip II) se pak smatra metaboličkom komplikacijom neregulirane hiperglikemije uslijed disfunkcionalnog odgovora perifernih organa na inzulin, odnosno inzulinske rezistencije. Ovaj se oblik šećerne bolesti puno češće viđa u odraslih, ponajviše pretilih osoba s razvijenim metaboličkim sindromom. Pacijenti s DM tipa II započinju svoj proces liječenja bolesti adekvatnom reedukacijom, modifikacijom prehrambenih navika te većim energetske utroškom kroz tjeleovježbu i kretanje. S vremenom se, kod nekih pacijenata i odmah po uspostavi dijagnoze, uvodi i farmakoterapija bazirana na peroralnim antidijabetičkim lijekovima (antihiperglikemicima). Individualizacija dijabetičke farmakološke terapije omogućuje bolju suradnju, razumijevanje od strane bolesnika te u konačnici rezultira adekvatnim dugoročnim ishodom pacijentova stanja i postojeće bolesti (1).

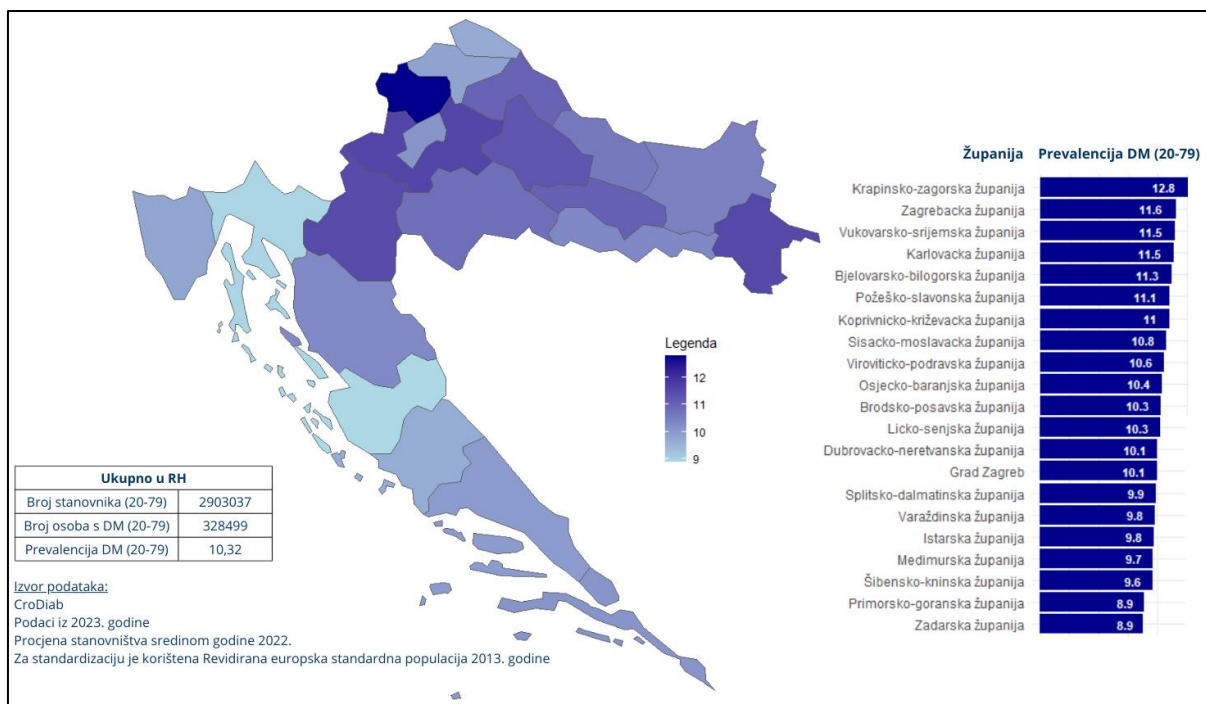
2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

Šećerna bolest tipa 2 predstavlja najprevalentniji metabolički poremećaj današnjice uz sve veću incidenciju javljanja bolesti. Karakterizira ju kronično visoka koncentracija glukoze u krvi – hiperglikemija, koja se u svojim početnim fazama adekvatnim promjenama životnih navika još uvijek može unormaliti. Ovaj složeni zdravstveni problem pogađa milijune ljudi širom svijeta te ima značajan utjecaj na kvalitetu života čime dodatno opterećuje zdravstveni sustav.

2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Tip 1 i 2 su daleko najčešći oblici šećerne bolesti čineći preko 95 % svih slučajeva, od čega tipu 2, šećernoj bolesti neovisnoj o inzulinu, incidencija i prevalencija sežu čak preko 90 % (1). Godišnje izvješće Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću (CroDiab) za 2023. godinu ističe kako je do 2023, uključujući i nju, u registru prijavljeno 395.058 osoba, čime je procijenjeni postotak populacije sa svim vrstama šećerne bolesti 10,2 % (2). Od ukupnog broja osoba s DM-om, broj osoba koje boluju od DM tipa 2 iznosi 339.953; približno 8,8 % ukupnog broja stanovništva Republike Hrvatske, odnosno 86,1 % svih osoba sa šećernom bolesti (2).

Šećerna bolest neovisna o inzulinu se uglavnom javlja nakon 30. godine života, međutim u današnje su vrijeme zbog prehrane sve dobne skupine pod povećanim rizikom pa tako i djeca te adolescenti, zbog čega se sve ranije i dijagnosticira.



Slika 1. Prevalencija šećerne bolesti u 2023. godini za Republiku Hrvatsku – CroDiab (2).

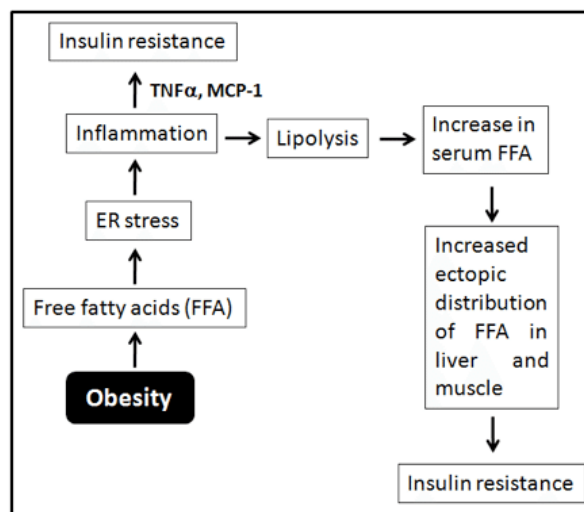
2.2. ETIOPATOGENEZA

Šećerna bolest neovisna o inzulinu je obilježena znatno rjeđom pojavnosti dijabetičke ketoacidoze, poglavito jer se tu ne radi o manjku, već dapače o višku inzulina – hiperinzulinemiji. Pacijenti sa šećernom bolesti tipa 1 su dugoročno skloniji hipoglikemijama, GUK < 3,9 mmol/L, za razliku od pacijenata s DM tipa 2, stoga je kod ovih pacijenata potrebno adekvatno kontrolirati glikemiju te prevenirati drastične skokove i padove koncentracije glukoze u krvi (1, 3, 4).

Mehanizam njegova nastanka nije u potpunosti razjašnjen, međutim povezana je nereaktivnost ciljnih inzulinskih receptora i povećanih razina slobodnih masnih kiselina te tumorskog faktora nekroze alfa. Pretpostavljen mehanizam je sljedeći: debljina i pretilost, kao i manjak inzulinske supresije lipolize u adipocitima zbog periferne rezistencije, dovode do prisustva viših koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi koje uzrokuju stres unutar stanica oštećujući endoplazmatski retikulum i tako

rezultiraju povišenjem razina TNF- α , odnosno kroničnom metaboličkom upalom (slika 2).

Dodatno, TNF- α ima tendenciju blokirati autofosforilaciju inzulinskog receptora čime ometa kaskadu inzulinskog receptorskog odgovora. Dugoročno izlaganje organizma povišenim vrijednostima SMK i TNF- α zbog njihovog nakupljanja u perifernim tkivima (hepatociti, rabdomiociti) dovodi do lipotoksičnosti u tim stanicama te oslobađanje dodatnih količina SMK u plazmu što rezultira zatvaranjem petlje i stvaranjem pozitivne povratne sprege u smjeru pogoršanja postojeće periferne inzulinske rezistencije (5, 6, 7).



Slika 2. Predloženi mehanizam nastanka inzulinske rezistencije (6).

Glavni faktor rizika za nastanak ovog tipa šećerne bolesti je upravo prekomjerna tjelesna masa, poglavito mjerena ITM-om, opsegom struka te omjerom ramena i bokova. Pridodamo li tom rizičnom čimbeniku i hipertenziju, hiperlipidemiju, hipertrigliceridemiju, nedovoljnu tjelesnu aktivnost te pušenje, dobije se znatno veći rizik za razvitak metaboličkog sindroma, posljedično i predispozicija za razvoj periferne inzulinske rezistencije, time i šećerne bolesti (1, 5).

2.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Dijagnostička obrada u svrhu evaluacije šećerne bolesti se temelji na adekvatno prikupljenoj anamnezi, dobro i detaljno izvršenom kliničkom pregledu te laboratorijskim nalazima iz krvi. U povijesti bolesti, ako je bolest simptomatska za vrijeme njenog uzimanja, pacijenti često navode glavne simptome poput pojačane žeđi (polidipsija), česte gladi i jedenja (polifagija) te prekomjernog nagona na mokrenje i mokrenja (polakisurija, poliurija). Uz njih, vrlo se često spominju i mutan vid, sporo cijeljenje rana, noćno mokrenje, učestale urinarne i ginekološke infekcije, promjene na tjelesnoj masi te insomnija i kognitivni poremećaji (teškoće koncentracije, često zaboravljanje, dezorijentiranost) (1, 3).

Fizikalnim pregledom utvrditi se mogu debljina i pretilost, hipertenzija, oslabljene periferne pulzacije, poglavito donjih ekstremiteta, ispad sensorike neovisno o lokalizaciji, hepatomegalija, smanjeni turgor kože, otežana pokretljivost malih zglobova, dijabetičko stopalo te brojne kožne promjene poput acanthosis nigricans u intertriginoznim predjelima tijela, lipoidne nekrobioze te dijabetičkih bula pretežno na ekstremitetima (1). Pregled očne pozadine, neurološki pregled te procjena bubrežne funkcije mogu utvrditi dodatne nepravilnosti.

Među laboratorijskim nalazima zasigurno najznačajnija je vrijednost glikemije, dok nešto manju relevantnost ima obrada urina na glukozu i ketone. Tradicionalno uvriježeni dijagnostički test za dijagnozu predijabetesa i šećerne bolesti jest OGTT koji se danas iz praktičnih razloga sve rjeđe koristi te i dalje predstavlja indicaciju kod postavljanja sumnje na gestacijski oblik šećerne bolesti. U modernom se pristupu dijagnoza bazira na mjerenju razine glukoze u nasumično uzetom uzorku krvi ili glukoze u plazmi natašte. U slučaju kada osoba ima simptome, a natašte izmjerena glikemija je > 7 mmol/L ili kada je GUK izmjeren u nasumično uzetom uzorku krvi veća od 11,1 mmol/L, tada je dijagnoza šećerne bolesti potvrđena. Ukoliko osoba nema simptome, potrebno je provesti dodatni glikemijski test koji će potvrditi ili opovrgnuti sumnje na dijagnozu DM-a (1). Nesumnjivo, dio se pacijenata, u nekim podnebljima i većina, prezentira bez simptoma te se dijagnoza utvrdi isključivo na temelju laboratorijskih nalaza uslijed rutinskih obrada i sistematskih pregleda. Važan dijagnostičko-prognostički parametar je i HbA_{1c}, glikirani hemoglobin, koji je također

pokazatelj stanja pacijentove glikemije utoliko što pokazuje vrijednosti GUK-a u posljednja 2-3 mjeseca te se rjeđe od toga ne bi trebao ordinirati. On služi kao izvrstan pokazatelj adekvatnosti dijabetičke terapije te se na temelju činjenica koliko koji antidijabetički lijek snižava razinu HbA_{1c}-a donosi izbor odgovarajućeg lijeka.

2.4. LIJEČENJE

Liječenjem DM tipa II se nastoji ostvariti optimalna glikemija plazme pomoću kontinuiranog mjerenja GUK-a putem supkutano postavljenog senzora ili glukometra. Euglikemija se nastoji održati u 75%-tnom okviru zadanih vrijednosti – između 3,9 i 10,0 mmol/L, što zadovoljava svojevrsno vrijeme u rasponu (*eng. time in range*) što se danas zapravo smatra glavnim ciljem i poželjnim ishodom terapije šećerne bolesti (11). Ciljano primijenjena farmakoterapija, ako je se pacijent pridržava na način na koji mu je naveden, smanjuje rizik od učestalih hiperglikemija, ali i hipoglikemija. Stoga je od iznimne važnosti adekvatno procijeniti i donijeti odluku koji je oralni ili peroralni antihiperglikemik kod pacijenta od najveće moguće koristi uz minimalne moguće štetne učinke. Tablica 1 prikazuje optimalne vrijednosti glikemije u odraslih pacijenata koji nisu trudni koji boluju od DM tipa 2 (11).

Izmjereni parametar	mmol/L
HbA _{1c}	< 7,0 % (8,6)
Glukoza u plazmi (preprandijalno)	4,4 – 7,2
Glukoza u plazmi (postprandijalno – vršna vrijednost)	< 10

Tablica 1. Preporučene razine glikemije za odrasle osobe sa šećernom bolesti – izuzev trudnica (11).

Proces terapijskih postupaka u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti neovisnom o inzulinu je iznimno složen te se sastoji od dvaju važnih principa. Prvi korak

podrazumijeva ne-farmakološki pristup čime se adekvatnom reedukacijom, pružanjem pacijentu medicinskih činjenica baziranih na dokazima (*eng. evidence-based medicine*), poticanjem na veću i češću tjelesnu aktivnost shodno vlastitim mogućnostima i zdravstvenim ograničenjima te modifikacijom jelovnika i prehrane uz pomoć kliničkog nutricionista nastoji poboljšati opća pa tako i metabolička komponenta zdravlja. Svakako treba istaknuti tjelovježbu, koja je potkrijepljena brojnim zdravstvenim studijama i to upravo onu umjerenog intenziteta u trajanju od barem 150 minuta na tjednoj bazi (12, 13). Optimalna se tjelesna aktivnost za pojedinca sastoji od umjerene do brze šetnje koja, kao i svaka druga tjelesna aktivnost, rezultira tranzitornim sniženjem razine glukoze u plazmi posredovano aktivacijom prijenosnika glukoza tipa 4 (GLUT4).

Naime, GLUT4 je inzulinski-ovisan transporter glukoze koji se primarno eksprimira na adipocitima, lejomocitima i miokardijalnim stanicama te se aktivira prilikom inzulinske aktivacije inzulinskog receptora ili tjelovježbom. Opaženo je premještanje GLUT4 prijenosnika iz ostalih dijelova mišićnih stanica u sarkolemu čime se i bez inzulinom-posredovane aktivacije transportera odvija ulazak glukoze u stanicu čime se ne samo snižava koncentracija GUK-a, već i dugoročnom tjelesnom aktivnošću povećava broj prijenosnika, što rezultira boljom kontrolom glikemije te snižavanjem periferne inzulinske rezistencije (14, 15, 16).

Pod drugim terapijskim korakom smatramo propisivanje lijekova, odnosno uvođenje adekvatne farmakoterapije na individualnoj razini. U Republici Hrvatskoj su od strane Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZZO) odobreni i u uporabi sljedeći lijekovi: bigvanidi (**metformin**), derivati sulfonilureje (**glibenklamid**, **gliklazid**, **glikvidon**, **glimepirid**), meglitinidi (**repaglinid**), inhibitori glukozidaze (**akarboza**), tiazolidindioni (**pioglitazon**), inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (**alogliptin**, **linagliptin**, **saksagliptin**, **sitagliptin**, **vildagliptin**), GLP-1R agonisti (**eksenatid**, **liksisenatid**, **liraglutid**, **dulaglutid**, **semaglutid**), dualni GLP-1R i GIP-R agonist **tirzepatid**, SGLT-2 inhibitori (**dapagliflozin**, **empagliflozin**, **ertugliflozin**, **kanagliflozin**) te **inzulini** različitih formulacija i vremena djelovanja (17).

Većina pacijenata s DM tipa II započinje svoju farmakoterapiju metforminom, koji se može naći kao jedina komponenta nekog lijeka ili pak u fiksnim kombinacijama zajedno s drugim peroralnim lijekovima. Ukoliko metformin sam ne uspije normalizirati koncentraciju GUK-a ili ako ga pacijent ne podnosi, za očekivati je uvođenje dodatnog

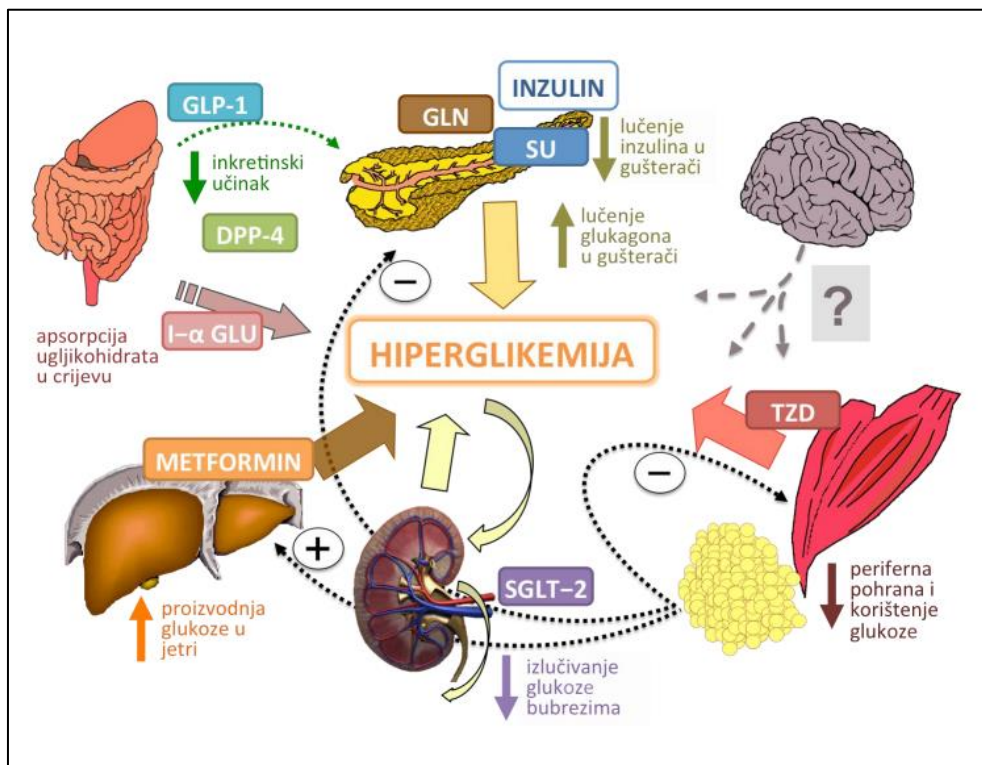
lijeka uz metformin ili ukidanje metformina uz uključivanje nove mono- ili kombinirane dvojnje i trojne terapije (1). Kroz vrijeme, kada se zalihe inzulina u gušterači istroše ili beta-stanice potpuno atrofiraju i izgube svoju sposobnost regulacije glikemije lučenjem inzulina, nastupa kasna faza šećerne bolesti u kojoj pacijenti prelaze na inzulin, a pritom često zadržavaju dosadašnju terapiju uz modifikaciju doze i frekvencije njenog režima uzimanja (1, 3, 4).

2.5. PREVENCIJA

Prevenција šećerne bolesti neovisne o inzulinu se bazira na vrlo sličnim načelima kao i ne-farmakološka terapija dijagnosticiranog DM tipa II. Naime, radi se samo o razlici u stupnju prevencije, gdje se prevencija nastanka DM-a ili sprječavanje prijelaza predijabetesa u šećernu bolest smatra primarnom prevencijom, dok se konzervativno liječenje šećerne bolesti uvrštava u sekundarnu i tercijarnu prevenciju kojima se nastoji smanjiti rizik pogoršanja stanja, odgoditi javljanje komplikacija te unaprijediti klinički i biokemijski tijek same bolesti (8). Primarna prevencija u ovom smislu od pacijenta iziskuje njegovo razumijevanje stanja, bolesti te aktivno sudjelovanje u procesu poboljšanja navika od kojih se pozdravlja prestanak pušenja, smanjenje konzumacije alkohola, gubitak na tjelesnoj masi modifikacijom prehrambenih navika i tjelovježbom, bolja hidracija te uspostavljanje i kontinuirano održavanje adekvatnog cirkadijanog ciklusa, odnosno obrasca spavanja. Prehrambene navike nije jednostavno promijeniti, međutim napredak se može primijetiti ukoliko se poveća dnevni unos vlakana, dobrih mononezasićenih i polinezasićenih masti, poglavito omega-3 masnih kiselina, voća i povrća s nižim glikemijskim indeksom, dok se konzumacija rafiniranih ugljikohidrata – slatkiša i grickalica, slane hrane, hrane bogate zasićenim mastima i crvenog (prerađenog) mesa limitira do razine koja pacijentu i njegovom stanju odgovara. Prototipom dijabetičke dijetete u dijagnosticiranih pojedinaca, odnosno prehrambeni tip koji odgovara većini osoba u sklopu primarne prevencije, smatra se mediteranska prehrana koja pacijentu svoju metaboličku dobrobit ostvaruje putem konzumacije ribe, žitarica, maslinovog ulja, male količine orašastih plodova uz puno povrća te sezonskog voća niskog glikemijskog indeksa (9, 10).

3. MEHANIZAM DJELOVANJA LIJEKOVA

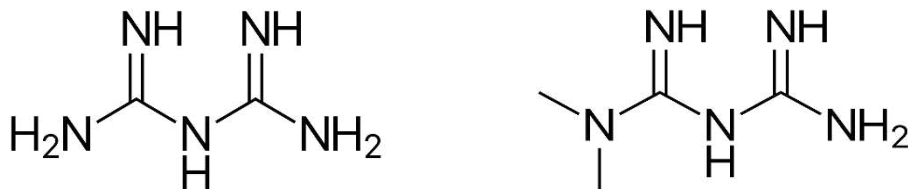
Odobreni lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti tipa 2 se klasificiraju u β -citotropne lijekove, ne- β -citotropne lijekove te pripravke inzulina (17). Derivati sulfonilureje, meglinitidi, DPP4 inhibitori i GLP-1 mimetici spadaju pod prvu skupinu lijekova koji snizuju razinu GUK-a djelovanjem na vijabilne beta-stanice gušterače otpuštajući inzulin, dok se ostali lijekovi ubrajaju pod drugu skupinu čiji se hipoglikemijski efekt bazira na drugim mehanizmima s obzirom na to da ne djeluje neposredno na pankreas i lučenje inzulina (17,18). Terapijski raspon glikemije kod osoba sa DM tipa II bi trebao biti u razini između 3,9 i 7,2 mmol/L (11).



Slika 3. Shematski prikaz kompleksne patofiziologije šećerne bolesti tipa 2 i područja na koje primarno djeluje pojedina skupina lijekova (17).

3.1. Bigvanidi

Metformin kao glavni predstavnik bigvanida te zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 zasniva svoj učinak aktivacijom enzima AMPK i posljedično smanjuje glukoneogenezu u jetri. Drugi mogući mehanizmi su usporavanje apsorpcije glukoze u crijevima, smanjenje glukoneogeneze u bubrezima, smanjenje periferne inzulinske rezistencije te povećavanje ulaza glukoze u stanice (18, 19). Metformin snižava razinu HbA_{1c}-a za 1-2 % (20, 21).



Slika 4. Strukturni prikaz molekule bigvanida (lijevo) i metformina (desno) (22).

3.2. Inzulinski sekretagozi

U ovu skupinu spadaju lijekovi koji potiču lučenje endogenog inzulina kao što su derivati sulfonilureje te meglitinidi (meglitinid i njegovi analozi). Ovi lijekovi djeluju neovisno o razini glukoze te kontinuirano luče inzulin. Premda različite strukture, učinci se ostvaruju jednakim mehanizmom – inaktivacijom ATP-ovisnih kalijevih kanala na membrani beta-stanica, čime se aktivira influks kalcija u stanicu te kao rezultat dolazi do otpuštanja inzulina (18). Može se očekivati pad HbA_{1c}-a za 1-2 % (21, 23).

3.3. Inhibitori glukozidaze

Ovi lijekovi djeluju blokirajući α -glukozidazu u početnom dijelu tankog crijeva. Time se smanjuje razgradnja škroba, oligosaharida i disaharida u monosaharide te se posljedično manje glukoze apsorbira u krvotok. Glavni predstavnik na hrvatskom tržištu je akarboza. Terapija akarbozom smanjuje razinu HbA_{1c}-a od 0,5 do 1% (18, 24).

3.4. Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (pioglitazon) su lijekovi koji direktno smanjuju perifernu inzulinsku rezistenciju aktivirajući PPAR- α te PPAR- γ – transkripcijske čimbenike. Vezanjem za receptor na adipocitima, hepatocitima i miocitima povećava se ekspresija GLUT4 transportera čime se snižava glikemija, smanjuje koncentracija SMK i glukoneogeneza, usporava otpuštanje rezistina iz adipocita, povećava otpuštanje adiponektina iz stanica masnog tkiva te potpomaže diferencijaciji preadipocita u adipocite. Dodatno, snižavaju se vrijednosti triglicerida i lipoproteina niske gustoće (eng. low-density lipoprotein, LDL), a povisuju razine lipoproteina visoke gustoće (eng. high-density lipoprotein, HDL) (18). Pioglitazon reducira vrijednosti HbA_{1c}-a za 1 do 1,4% (25).

3.5. Lijekovi s utjecajem na inkretinski sustav

Sustav baziran na mimikriji fiziološkog otpuštanja hormona crijeva – inkretina. Ti intestinalni hormoni, većinom GLP-1 i GIP, preko svojih receptora aktiviraju transkripcijske gene za inzulin, čime se pojačano sintetizira i luči inzulin. Njegova je aktivnost regulirana enzimom dipeptidil peptidazom 4 (DPP-4) koji ga razgradnjom inaktivira. Tri su skupine lijekova koncipirane na ovom sustavu – inhibitori DPP-4, GLP-1R agonisti te dualni agonist tirzepatid. Ovi lijekovi, za razliku od inzulinskih

sekretagoga, djeluju ovisno o koncentraciji glukoze u krvi, čime se inzulin luči po potrebi. Dodatni učinci su smanjenje apetita, usporeno pražnjenje želuca i dulji osjećaj sitosti te smanjeno lučenje glukagona. Sa svim se podskupinama očekuje pad razine HbA_{1c}-a za od 0,5 do 1% (18,21, 26).

3.5.1. DPP-4 inhibitori

Lijekovi iz ove skupine vezanjem za enzim DPP-4 dovode do produljenog vremena djelovanja endogenog GLP-1 hormona s obzirom da se odgađa njegova razgradnja, čime se u slučajevima hiperglikemije pojačano luči inzulin (18).

3.5.2. GLP-1R agonisti

Egzogeni analozi inkretina GLP-1 koji djeluju aktivirajući njegov receptor (GLP-1R). Enzim DPP-4 nastoji ih razgraditi i time inaktivirati, međutim zbog strukturne modifikacije u aminokiselinama ne bivaju dezintegrirani pod njegovim utjecajem stoga djeluju dulje nego endogene verzije hormona GLP-1 (18).

3.5.3. Dualni GLP-1R i GIP-R agonisti

Tirzepatid je lijek koji djeluje kao GLP-1R agonist, ali i kao mimetik GIP-a, čime se ostvaruju učinci slični GLP-1R agonistima uz dodatak pojačanja postprandijalnog glukagonskog odgovora te ubrzane metaboličke aktivnosti adipocita – lipoliza i apsorpcija SMK, koji su rezultat aktivacije puta receptora GIP-a (26).

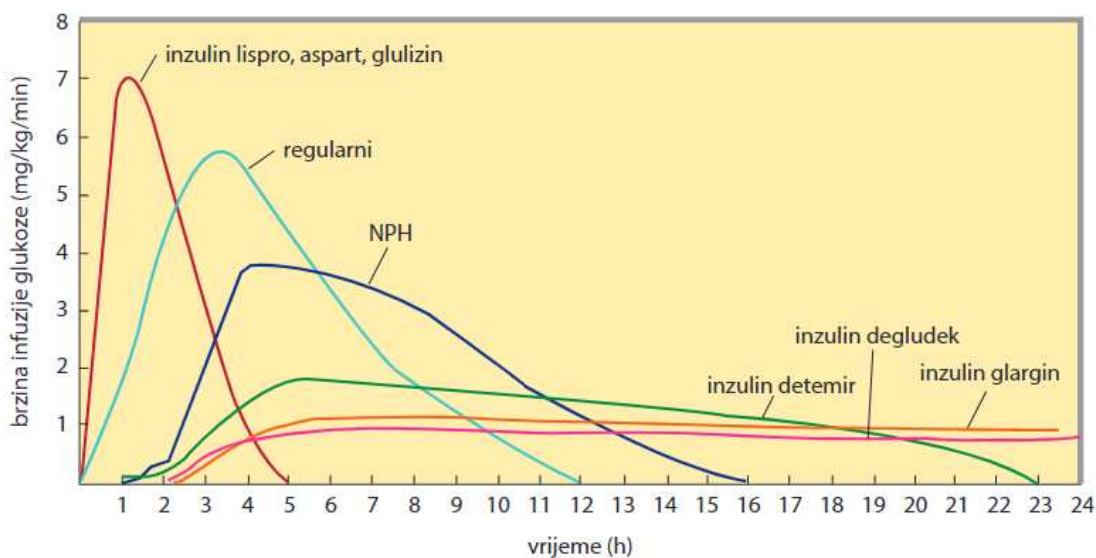
3.6. SGLT-2 inhibitori

SGLT-2 inhibitori, skraćeno od inhibitora kotransportera natrija i glukoze 2, su lijekovi izbora za osobe koje uz šećernu bolest imaju i dijagnozu hipertenzije. Naime, ovi lijekovi vezanjem za SGLT-2 protein u proksimalnim tubulima nefrona onemogućavaju reapsorpciju glukoze i natrija čime dolazi do njihovog pojačanog izlučivanja urinom.

Ova skupina lijekova smanjuje razine HbA_{1c}-a za 0,5-1%, ovisno o pojedinom lijeku te vrsti terapiji, odnosno radi li se o monoterapiji ili kombinaciji s drugim antihyperglikemikom (18, 27).

3.7. Inzulin

Kada se zalihe endogenog inzulina potroše ili kada kontrola glikemije ni uz kombinaciju tri antihyperglikemijska lijeka nije zadovoljavajuća koriste se pripravci ljudskog inzulina koji su dostupni u 3 kategorije s obzirom na vrijeme njihova poluvremena raspada i eliminacije (slika 4): kratkodjelujući (regularni, lispro, aspart, glulizin) srednjedugodjelujući (NPH inzulin) te dugodjelujući inzulini (glargin, detemir, degludek). Kratkodjelujući inzulini oponašaju prandijalno lučenje inzulina te se oni primjenjuju i iskorištavaju u bolusu. Srednjedugodjelujući služe za duže otpuštanje inzulina pri čemu im se često dodaju kratkodjelujući kako bi se djelovanjem bolje pokrio obrok – predmiješani inzulini. Dugodjelujući inzulini su korisni za dugotrajno otpuštanje inzulina te tako imitiraju bazalno lučenje endogenog inzulina. Inzulin se primjenjuje u vrijednostima oko 0,5 j/kg/dan (počinje se s 0,2 j/kg/dan), a svoj učinak ostvaruje pomicanjem glukoze u ciljne stanice posredovano GLUT4 transporterom (18, 28).



Slika 5. Grafički prikaz trajanja djelovanja dostupnih vrsta inzulina (18).

4. NUSPOJAVE LIJEKOVA

Kada se suočavamo s različitim zdravstvenim stanjima često smo primorani posegnuti za lijekovima kao jednim od glavnih, ponekad i jedinim, alatima za ublažavanje simptoma ili liječenje bolesti. Međutim, uz njihove blagotvorne učinke, često dolazi i određeni rizik od nuspojava koji značajno ovisi o samom lijeku, interakcijama s drugim lijekovima te idiosinkratskim reakcijama u organizmu. Nuspojave lijekova predstavljaju neželjene ili neočekivane reakcije koje se mogu javiti za vrijeme ili nakon upotrebe određenog lijeka (1, 18). Razumijevanje i prepoznavanje ovih nuspojava od presudne je važnosti za osiguravanje sigurnosti pacijenata, kao i za optimizaciju terapijskih ishoda u modernoj medicini.

Svaka osoba može reagirati drugačije na pojedini lijek te da je stoga potrebno pažljivo pratiti nuspojave i educirati pacijenta da obavijesti liječnika ako se one pojave ili pogoršaju. Na temelju tog saznanja, liječnik će moći prilagoditi terapiju ili pak preporučiti druge mogućnosti.

Za vrijeme primjene lijekova može doći do pojave nuspojava pri čemu se njihova učestalost definira kao: vrlo česta ($\geq 1/10$),

česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),

rijetka ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$),

vrlo rijetka ($< 1/10\ 000$) (18).

4.1. Bigvanidi

Metformin je kao zlatni standard u liječenju šećerne bolesti neovisne o inzulinu ujedno i najčešće prepisivaniji lijek u svim stadijima bolesti. Metformin je stari, vrlo učinkovit lijek bez puno težih nuspojava, dobre opće podnošljivosti i vrlo dobrog sigurnosnog profila (18).

Nuspojave koje uglavnom vežemo za njega su gastrointestinalne. U prvom redu su to vrlo česte nuspojave poput mučnine, nadutosti, boli u abdomenu, proljeva, pojačanog nagona za povraćanje i povraćanja te gubitak apetita (19). Navedene su nuspojave u većini slučajeva prolazne. Manje česte nuspojave koje se mogu javiti su i reverzibilan gubitak okusa te deficijencija vitamina B12 prilikom kronične uporabe što može voditi u razvitak megaloblastične anemije (20, 29). Metformin je lijek koji sam po sebi nema neki značajni doprinos fluktuaciji tjelesne mase, međutim, prema nekim studijama pacijenti na metforminu mogu izgubiti do 5 % ukupne tjelesne mase (30).

Iznimno je rijetko metformin povezan s hipoglikemijama te ozbiljnim nuspojavama, kao što su oštećenje jetre s povišenjem jetrenih aminotransferaza, reakcije preosjetljivosti uključujući kožni edem, eritem, pruritus i urtikariju te metforminom uzrokovana laktatna acidoza koja može biti životno ugrožavajuće stanje po pacijenta. Naime, uloga metformina u terapiji šećerne bolesti je da reducira jetreni glukoneogenetski potencijal te ako tu mogućnost drastično inhibira, može doći do nakupljanja laktata čime tijelo ulazi u metabolički acidozu – laktacidozu (18, 31).

Ljudsko je tijelo kombinacija vrlo preciznih mehanizama za održavanje homeostaze pa se veliki naponi ulažu u ispravljanje svakog odstupanja u vrijednosti pH krvi. Ako osoba razvije laktacidozu kao komplikaciju korištenja metformina, odnosno jave se simptomi poput umora, osjećaja nelagode, brzog i plitkog disanja, grčenja i bolova u abdomenu, savjetuje se za početak privremeni prekid konzumacije lijeka do poboljšanja stanja. Ako se ista komplikacija razvije više od jednom ili barem jednom u multikomorbitetnih osoba, preporučuje se diskontinuacija lijeka do daljnjeg (29, 32).

4.2. Inzulinski sekretagozi

Lijekovi ove skupine su potentni derivati sulfonilureje i meglitinida koji luče endogeni inzulin iz pankreasa te dovode do brzog i značajnog sniženja razine glikemije. Naime, s obzirom na mehanizam djelovanja, za očekivati je hipoglikemiju, točnije učestale hipoglikemije, kao najčešću i najprominentniju nuspojavu ovih lijekova. Kod pacijenata na terapiji ovim beta-citotropnim lijekovima se uočava porast na tjelesnoj masi koji je kombinacija pretpostavljenih dvaju mehanizama: pojačanog apetita zbog osjećaja gladi uslijed učestalih hipoglikemija te pojačane inzulinske aktivnosti i rasta stanica, poglavito adipocita u kojima se u obliku masti pohranjuje višak hranom dobivene neiskorištene energije (18, 33).

Recentniji podatci osporavaju značajnu učestalost hipoglikemija kod sekretagoga nove generacije – onih obrađenih u ovom radu, čime se smanjuje i ozbiljnost reperkusija povezanih s njihovim uzimanjem (34, 35, 36). Gastrointestinalne nuspojave nisu rijetkost, no nisu ozbiljne, već sugeriraju privikavanje organizma na lijek.

Od ostalih nuspojava valja istaknuti rijetke do vrlo rijetke nuspojave kao što su reverzibilni poremećaji hematološko-imunološke etiopatogeneze poput trombocitopenije, hemolitičke anemije, leukocitoklastičnog vaskulitisa, alergijskih reakcija na lijek ili križnih preosjetljivosti na sulfonamide, zatim laboratorijski nalazi hepatalne lezije (simptomatski u slučaju kolestaze i žutice) te prolazni poremećaji vida i disgeuzije (18, 27, 37, 38).

Prilikom konzumacije alkohola za vrijeme terapije starim inzulinskim sekretagozima (gliburid, tolbutamid, klorpropamid) uočena je vrlo neugodna disulfiramu slična reakcija, koja se predominantno očituje simptomima alkoholiziranog stanja, međutim takva poveznica etanola i derivata sulfonilureje nove generacije nije uočena (39).

4.3. Inhibitori glukozidaze

Inhibitori alfa-glukozidaze su lijekovi čiji primarni zadatak i cilj nisu sniziti razinu glukoze u krvi, već usporiti i onemogućiti apsorpciju ukupne prehrambene količine glukoze u

tankom crijevu. Time se dio ugljikohidrata nastoji stolicom izbaciti iz tijela pri čemu se u debelom crijevu iz tih spojeva odvija bakterijska fermentacija čime nastaju plinovi odgovorni za gastrointestinalne nuspojave akarboze. Osim nadutosti za koju su odgovorni plinovi, popratni i bezopasni simptomi uzimanja ovih lijekova su proljev, mučnina i opća nelagoda (18).

Jedino kada ove nuspojave predstavljaju značajan problem jest kada onemogućavaju suradljivost pacijenata i kontinuitet uzimanja terapije. Akarboza se u probavnom sustavu apsorbira minimalno (< 2 %) te se ne smatra sistemski aktivnom i ne stupa u interakcije s drugim lijekovima (18, 40).

Vrlo rijetke nuspojave koje su zabilježene nakon dugogodišnjeg uzimanja akarboze su reverzibilno povišenje jetrenih transaminaza u laboratorijskim nalazima te pneumatoza crijeva (40, 41, 42).

Valja napomenuti kako hipoglikemija nije nuspojava ovih lijekova tako da se neometano može koristiti u kombinaciji s ostalim lijekovima koji nemaju hipoglikemiju kao nuspojavu, pod uvjetom da ih pacijenti dobro toleriraju, kako pojedinačno, tako u kombiniranoj terapiji (40).

4.4. Tiazolidindioni

Tiazolidindioni su skupina lijekova za šećernu bolest neovisnu o inzulinu koja se koristi zbog svojeg izrazito pozitivnog dugoročnog djelovanja na reverziju periferne inzulinske rezistencije. Pokazuju snažan hipoglikemijski učinak bez povećavanja rizika od hipoglikemije zbog čega se mogu uspješno koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima za DM tipa II (17, 18). Prije početka terapije pioglitazonom treba utvrditi vrijednosti hepatograma te odgoditi primjenu ako su one više od 2,5 puta iznad referentnih vrijednosti (17).

Njihov najveći nedostatak je povećanje tjelesne mase koje je diskretnije od onog uzrokovanog inzulinskim sekretagogima, no posredovano drugačijim mehanizmom – akumulacijom ekstrabdominalne masti i retencijom vode. Naime, kliničkim se ispitivanjima utvrdilo kako tiazolidindioni imaju pozitivan učinak na reapsorpciju vode u

distalnim tubulima i sabirnim kanalićima nefrona mehanizmima koji su do kraja ostali nerazjašnjeni (43, 44). Također, uočeno je kako se primjena pioglitazona, a ponajviše rosiglitazona, koji se iz tog razloga i mjere predostrožnosti povukao s europskog tržišta, pokazala detrimentalnom za osobe koje uz šećernu bolest imaju i srčanu dekompenzaciju i/ili bubrežnu bolest zbog edema, viška tekućine te posljedično kongestivnog srčanog zatajenja (45). Zamijećeno je i zamućenje vida te smanjenje oštine vida uslijed makularnog edema mehanizmom retencije tekućine već nakon 2 tjedna korištenja lijeka (46).

Manje česte nuspojave pioglitazona jesu infekcije gornjih dišnih puteva za vrijeme početka njegova korištenja, dok se kroničnim uzimanjem primijetila veća incidencija pneumonija neovisno o uzroku (47).

Dugogodišnja terapija pioglitazonom je povezana s povećanim rizikom od osteoporoze i posljedičnih stresnih fraktura kostiju sličnih razmjera u oba spola zbog smanjenja koštane gustoće i povećane pregradnje kostiju uslijed aktivacije osteoklasta. Uočena su sniženja koncentracije koštane alkalne fosfataze u plazmi te povišene vrijednosti C- i N-telopeptida, nusprodukata osteoklastične razgradnje kolagena, što upućuje na veću osteoklastičnu aktivnost i pregradnju kostiju što dovodi do smanjenja njene gustoće te s vremenom razvoja osteopenije, a zatim i osteoporoze (48, 49). Terapija pioglitazonom je u dvostruko slijepoj placebo studiji povezana s povećanim relativnim rizikom za frakture između 47 % i 60 % te apsolutnim rizikom u rang 1,6 – 4,9 % (48).

Od iznimne je važnosti bilo utvrditi postoji li zapravo povezanost uzimanja pioglitazona i karcinoma mokraćnog mjehura. Evaluacijom provedenih istraživanja i prikupljenih podataka, meta-analiza je potvrdila vrlo nizak, međutim statistički značajan kumulativni rizik povezan s dozom i duljinom terapije (50). Druge meta-analize nisu potvrdile ovaj rezultat, međutim smatra se kako je finalna poveznica još uvijek inkonkluzivna (51, 52, 53). Kao preventivna mjera, pioglitazon se u svrhu terapije šećerne bolesti ne preporučuje osobama koje u osobnoj i/ili obiteljskoj anamnezi imaju podatak o premalignoj ili malignoj promjeni na mokraćnom mjehuru. Za osobe koje nemaju taj anamnestički podatak, izdaju se posebna upozorenja i mjere opreza te se pioglitazon i dalje primjenjuje, međutim uz češće urološke kontrole (52).

4.5. Lijekovi s utjecajem na inkretinski sustav

S obzirom na to da utječu na iste hormonalno-enzimatske procese inkretinskog sustava, međutim nasuprotnim mehanizmima, glavne nuspojave ove tri skupine lijekova su istovjetne uz par diskrepancija među učestalostima određenih nuspojava. Najčešće razvijene nuspojave su one vezane za iritaciju gastrointestinalnog sustava te lokalne reakcije na ubod u lijekova koji se primjenjuju supkutano injekcijom. U prvom redu su neovisno o vrsti administracije lijeka zamijećeni simptomi poput mučnine, bolova u abdomenu, proljeva ili konstipacije te nadutosti – primijećeni u preko 70% slučajeva (54, 56).

Česte su i lokalne nuspojave nakon supkutane primjene kao što su crvenilo, bol, svrbež i krvarenje, odnosno nastanak hematoma, iako se one ne smatraju značajnim nuspojavama te su samoograničavajuće i bez promjene mjesta ili načina aplikacije. Vrlo česti do česti neželjeni učinci ovih lijekova su i disestezije – bol, parestezije (mravinjanje i trnci), osjetljiva koža neovisno o tome radi li se o lijekovima sa supkutanim ili peroralnim putem primjene. Glavobolja, dispeptične tegobe, eruktacija i umor su istaknute kao česte nuspojave, a prilikom primjene ovih lijekova s derivatima sulfonilureje ili inzulinom je uočena veća incidencija hipoglikemija. Za očekivati je bilo nuspojave poput usporenog pražnjenja želuca te inapetencije jer su one pak dio mehanizma djelovanja ovih skupina lijekova, međutim u slučaju kada to onemogućava svakodnevno funkcioniranje, uvrštava se u manje česte nuspojave (54, 56).

Dodatno, u manje česte nuspojave ubrajamo nastanak potkožnih nodula kao posljedica supkutane administracije lijeka koji su u pravilu kozmetički problem te ne zahtijevaju poseban tretman. U istu kategoriju spada i akutni apendicitis kao komplikacija navedene terapije, za koju se točna incidencija i prevalencija tek nastoje utvrditi. Prevalencija nuspojava poput učestalijih akutnih respiratornih infekcija, diskoloracije kože, tremora, otežanog disanja, fraktura kostiju, kašlja, disfagije, bolova u zglobovima te reakcija preosjetljivosti se dosadašnjim analizama ne može definitivno utvrditi (54, 55, 56, 57).

Meta-analiza objavljena 2022. povezala je dugotrajnu primjenu agonista GLP-1R receptora s povećanim rizikom od bilijarnih incidenata, ponajviše kolelitijaze te kolelcistitisa, premda upitne učestalosti (58). Postoje naznake kako bi ovi lijekovi mogli

provocirati i pogoršati srčanu kongestiju kao što su intermitentno zabilježeni nalazi povišenja arterijskog tlaka, povišene razine BNP-a te heterogeni rezultati povezani s brojem hospitalizacija osoba sa šećernom bolešću tipa II (59).

Usprkos opaženom djelovanju i poboljšanju glikemije te vidnom efektu mršavljenja i smanjenja općeg kardiovaskularnog rizika, GLP-1R agonisti, DPP-4 inhibitori zajedno s tirzepatidom su u nekim studijama korespondirali s povećanjem rizika i incidencijom nastanka karcinoma pankreasa te malignih tumora sijela štitnjače. Naime, meta-analiza te sistematski pregled literature nisu pronašli poveznicu u vezi s malignomom gušterače, međutim korelacija između medularnog karcinoma i GLP-1 mimetika je utvrđena (RR \leq 31 %), iako zasad statistički nedovoljno definirane kauzalnosti (60, 61).

4.6. SGLT-2 inhibitori

SGLT-2 inhibitori su potentni lijekovi za selektivnu natriurezu i glukozuriju djelujući u proksimalnim tubulima nefrona, stoga ne čudi kako je njihova daleko najčešća selektivna nuspojava bazirana na tom mehanizmu. Naime, radi se učestalim i rekurentnim genitourinarnim gljivičnim i bakterijskim infekcijama koje su u većini slučajeva ograničene na uretru i mokraćni mjehur, iako u nekim slučajevima, poput onih kod pacijenata s opstruktivnim smetnjama ili anatomskim malformacijama urinarnog sustava, mogu ascenzijom uzrokovati pijelonefritis. Od ostalih vrlo čestih i čestih nuspojava valja istaknuti hipoglikemiju u slučaju kada se kombiniraju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima, dorzalgiju, zatim polakisuriju i poliuriju te povišene vrijednosti hematokrita i kreatinina u laboratorijskim nalazima kao posljedice pojačanog gubitka vode mokraćom, odnosno dehidracije (18, 62). Zabilježena je i ortostatska hipotenzija na individualnoj razini kao rijetka nuspojava ovih lijekova (63).

Terapija ovim lijekovima može rezultirati sniženim razinama triglicerida u plazmi, no povišenjem razina ukupnog kolesterola, LDL-a i HDL-a, što je jedna nuspojava ograničavajuće mogućnosti interpretacije s obzirom na to da većina osoba sa šećernom bolesti u nekom trenutku ima nalaze lipidograma iznad referentnih vrijednosti (64).

Nije pronađena direktna korelacija između upotrebe SGLT-2 inhibitora i fraktura, iako se primijetilo kako djelujući na koštanu pregradnju i gustoću kostiju mogu dovesti do osteopenije stoga se rizik i dalje smatra prisutnim, ponajviše za osobe koje u anamnezi imaju podatak o smanjenoj gustoći kostiju ili frakture povezane s osteoporozom (62, 65).

Rijetka nuspojava koja može ugroziti zdravlje osoba sa šećernom bolesti tipa II je euglikemijska dijabetička ketoacidoza kao komplikacija terapije SGLT-2 inhibitorima. Naime, kako ovi lijekovi uzrokuju pojačani gubitak glukoze putem urina, tako u rijetkim slučajevima može doći do snižavanja razine GUK-a, što negativno utječe na lučenje inzulina, čime se aktivira metabolički put sagorijevanja masti i produkcije ketonskih tijela što uzrokuje pomak pH vrijednosti prema nižim vrijednostima, uvodeći tijelo u stanje metaboličke acidoze uzrokovane ketonima. Treba napraviti distinkciju ove ketoacidoze u odnosu na onu uzrokovanu manjkom inzulina te sličnim mehanizmom nastanka u šećernoj bolesti tipa I, gdje je zbog manjka inzulina razina glikemije vrlo visoka (62, 66).

Pojedinim SGLT-2 inhibitorima – dapagliflozinu i kanagliflozinu, uočena je veća pojavnost potrebe za amputacijom donjih ekstremiteta i nožnih prstiju kada se primjenjuju u osoba s perifernom vaskularnom bolesti te prisustvom vaskularnih ulceracija i infekcija donjih udova, međutim nalazi ostaju inkonkluzivni (67). Iznimno se rijetko genitourinarna infekcija, poput balanitisa u muškaraca te vulvovaginitisa u žena, može zakomplicirati u vidu Fournierove gangrene koja zahtijeva opsežan kirurški debridman i hitnu antibiotsku terapiju (68). Stoga pacijente s rekurentnim infekcijama genitourinarnog područja na terapiji ovim lijekovima treba redovito monitorirati kako bi se incidencija ove ozbiljne komplikacije reducirala.

Studije navode da se pri primjeni SGLT-2 inhibitora u osoba na terapiji DM tipa II povećala učestalost javljanja karcinoma dojke u žena te karcinoma mokraćnog mjehura u oba spola. Evaluirani i revidirani rezultati pokazuju kako zasad ne postoji povećani rizik za obolijevanje od karcinoma dojke, dok su ti rezultati za povezanost sa karcinomom mjehura heterogeni te zahtijevaju daljnju obradu te buduće analize. Ono što je jasno jest da se povećao broj osoba s karcinomom mokraćnog mjehura, neovisno radi li se o kombinaciji SGLT-2 inhibitora i pioglitazona ili o njihovoj monoterapiji, no daljnje studije su potrebne kako bi potvrdile ovu povezanost (69, 70).

4.7. Inzulin

Pripravci inzulina imaju gotovo univerzalan, efikasan i brz nastup djelovanja nakon supkutane primjene. Kako inzulin vrlo brzo po primjeni krene djelovati, jednako brzo prebaci glukozu iz krvi u stanice. Upravo iz tog razloga, najčešća sistemska nuspojava je hipoglikemija koja može varirati od one blage do ozbiljne gdje osoba može završiti u hipoglikemijskoj komi (18).

Kako bi se smanjila incidencija hipoglikemija inzulin se treba primjenjivati u onim dozama (jedinicama) u kojima je to preporučeno od strane liječnika, preporučuje se izbjegavati konzumaciju alkohola ili preskakanje obroka te bi bilo poželjno konzumirati energetski bogat obrok netom nakon primjene inzulina. Rizik je povećan za vrijeme istodobne primjene inzulina s lijekovima koji luče endogeni inzulin – inzulinskim sekretagogima te rijetko DPP-4 inhibitorima te GLP-1 agonistima. Svakako treba u svakom trenutku kraj sebe imati nekakav izvor brzo dostupne glukoze ili slično formuliranog monohidrata (17, 18).

Od najčešćih lokalnih nuspojava valja istaknuti crvenilo, svrbež, bol i krvarenje te stvaranje hematoma za vrijeme, odnosno nakon aplikacije inzulina. Te su nuspojave uglavnom bezazlene te se hlađenjem tog područja i primjenom topikalnih ili sistemskih antihistaminika ta reakcija može minimizirati. Prilikom prvih par tjedana primjene inzulina može se primijetiti blago zamućenje vida te glavobolja zbog nagle promjene razine glukoze koja za sobom osmotski povlači vodu (71).

Dugoročnom primjenom inzulina na jednom mjestu povećava se rizik od razvoja lipodistrofije – lipoatrofije i lipohipertrofije (72). Obje promjene se smatraju odgovorom kože, odnosno potkožja na primjenu inzulina za vrijeme inzulinske rezistencije. Prvo navodi gubitak masnih stanica pod kožom, dok je drugi tip obilježje prekomjernog rasta adipocita pod kožom što je posljedica velike kumulativne količine inzulina koji stimulira njihov metabolizam i rast (72, 73). Shodno tome, za očekivati je i dobitak na tjelesnoj masi na početku ili za vrijeme uzimanje terapije (74).

Rijetke, ali iznimno opasne nuspojave i komplikacije primjene inzulina su: teška hipoglikemija ($GUK < 2,2 \text{ mmol/L}$) sa simptomima konfuzije, otežanog govora, nestabilnosti sve do gubitka svijesti, pojave konvulzija i kome, zatim hipokalijemija sa simptomima umora, mišićne slabosti, mišićnih grčeva, palpitacija srca i otežanog

disanja te ozbiljne alergijske reakcije poput anafilaksije gdje se izuzev kožnih reakcija javljaju i angioedem mekih česti (usne, orbita) i po život opasni laringoedem te laringospazam (74).

Takve se reakcije ispravljanju administracijom hipertonične otopine glukoze, infuzijom kalija te intravenskom ili intramuskularnom primjenom adrenalina, a mogu se prevenirati adekvatnom primjenom inzulina u potrebnoj dozi, odnosno pravovremenim prijavljivanjem nuspojava ako do njih prethodno dođe. Neki podatci ukazuju na to kako dugoročna primjena inzulina može povećati rizik od kardiovaskularnih događaja s obzirom na anaboličko djelovanje inzulina te posljedično njegov pro-aterosklerotski i pro-upalni utjecaj. Stoga se savjetuje primjena inzulina tek onda kada se zadovoljavajuća glikemija ne može postići ni uz 3 kombinirana oralna ili peroralna antihyperglikemika kako bi se minimizirali neželjeni učinci inzulina na vaskularni endotel (75).

Tablica 2. Prikaz glavnih karakteristika pojedinih skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa II (17).

skupina	djelatna tvar	primarni fiziološki učinak	učinkovitost (HbA1c)	rizik hipoglikemije	utjecaj na tjelesnu masu	primjena kod oštećene bubrežne funkcije	primjena kod oštećene jetrene funkcije	cijena
BIGVANIDI	metformin	smanjenje proizvodnje glukoze u jetri	snažna	nizak	neutralan/ gubitak	prilagodba doze - stadij 3a	kontraindikacija	niska
DERIVATI SULFONILUREJE	glibenklamid	stimulacija lučenja inzulina	snažna	umjeren	povećanje	kontraindikacija - stadij 3b	teško oštećenje - kontraindikacija	niska
	gliklazid							
	glimepirid							
	glikvidon							
INHIBITORI α -GLUKOZIDAZE	akarboza	usporavanje razgradnje i apsorpcije UH	umjerena	nizak	neutralan	kontraindikacija - stadij 3b	teško oštećenje - kontraindikacija	niska
	pioglitazon	poboljšanje inzulinske osjetljivosti	snažna	nizak	povećanje	prilagodba doze - stadij 3b	kontraindikacija	niska
GLINIDI	repaglinid	stimulacija lučenja inzulina	snažna (postprandijalna)	umjeren	povećanje	kontraindikacija - stadij 5	teško oštećenje - kontraindikacija	niska
	nataglihid							
Agonisti GLP-1 receptora	eksenatid	stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukozi); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukozi); usporeno pražnjenje želuca; osjećaj sitosti	(postprandijalna)	nizak	gubitak	kontraindikacija - stadij 3b	nije potrebna prilagodba doze	visoka
	eksenatid prod. djelovanje							
	liraglutid							
	liksisenatid							
	albiglutid							
	dulaglutid							
DPP-4 inhibitori	sitagliptin	stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukozi); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukozi)	umjerena	nizak	neutralan	prilagodba doze - stadij 3b	nije potrebna prilagodba doze	umjerena
	vildagliptin							
	saksagliptin							
	linagliptin							
	alogliptin							
	prilagodba doze - stadij 3b							
SGLT-2 inhibitori	kanagliflozin	smanjenje reapsorpcije glukoze u bubrežima; povećanje glukozurije	umjerena	nizak	gubitak	prilagodba doze - stadij 3a	teško oštećenje - kontraindikacija	umjerena
	dapagliflozin					kontraindikacija - stadij 3a	teško oštećenje - prilagodba doze	
	empagliflozin					prilagodba doze - stadij 3a	teško oštećenje - kontraindikacija	

5. ZAKLJUČAK

Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 su znatno unaprijedili živote mnogih ljudi pomažući im da bolje kontroliraju razinu šećera u krvi te time minimiziraju rizik od komplikacija povezanih s bolešću. Međutim, lijekovi imaju svoje nuspojave koje se mogu eksprimirati potpuno različito od pojedinca do pojedinca.

Korištena farmakoterapija u Hrvatskoj uključuje metformin, inzulinske sekretagoge, inhibitore glukozidaze, tiazolidindione, inhibitore DPP-4 enzima, GLP-1 agoniste, tirzepatid, SGLT-2 inhibitore te inzulin. Dio nuspojava koje se mogu naći kod gotovo svih navedenih skupina lijekova jesu upravo one koje nastaju kao posljedica generalne intolerantnosti na lijek neovisno o njegovom putu administracije, mehanizmu djelovanja te terapijskoj dozi. Ostale nuspojave su specifičnije te variraju značajno.

Kako bi se incidencija nuspojava svela na minimum, od iznimne je važnosti individualizirati pristup svakom pojedinom pacijentu. Liječnici trebaju uzeti u obzir zdravstveno stanje, prisutnost komorbiditeta te osobne preferencije pacijenata pri odabiru prikladnog lijeka. Također, važno je da pacijenti budu dobro informirani o mogućim nuspojavama kako bi i oni bili sudionici u planiranju te osobe koje same kontroliraju vlastito zdravlje i mogućnost unaprjeđenja istog.

6. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem svima koji su na bilo koji način doprinijeli izradi ovog diplomskog rada i svemu ostalog što je prethodilo tomu. Prije svega, želim zahvaliti svojoj mentorici, profesorici dr. sc. Tini Dušek na stručnom vodstvu, strpljenju i korisnim savjetima tijekom cijelog procesa. Vaša podrška i smjernice su bile i ostale od neprocjenjive vrijednosti te bez njih ovaj rad ne bi bio moguć.

Posebnu zahvalu upućujem svojim roditeljima, sestrama, baki i ostaloj obitelji na njihovoj neizmjernoj podršci, strpljenju, razumijevanju i ljubavi. Hvala vam što ste uvijek vjerovali u mene i pružali mi snagu da nastavim dalje, čak i onda kada se to činilo gotovo nemogućim.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima i kolegama koji su mi pružali moralnu podršku, dijelili sa mnom svoje znanje i iskustva te me poticali na upornost i ustrajnost. Vaša pomoć, ohrabrenja i predivne uspomene značile su mi više nego što riječi mogu izraziti.

Na kraju, zahvaljujem se svim nastavnicima na Medicinskom fakultetu u Zagrebu koji su tijekom mog studija dijelili svoje znanje i iskustvo te mi omogućili stjecanje potrebnih vještina i kompetencija za nadolazeći samostalan rad.

Velika hvala svima.

7. POPIS LITERATURE

1. Ralston S (urednik), Anić B (urednik), Dušek T (urednica). Davidsonove osnove interne medicine. 23. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2022;20:720-762
2. Buble T, Švajda M. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2023. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023.
3. Seiwert S, Krušlin B, Kos M, Galešić Ljubanović D. Patologija. Šesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2023;14:521-527
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018;6:199-202
5. Guyton AC, Hall JE, Andreis I (urednik), Kukolja Taradi S (urednica), Taradi M (urednik). Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017;79:983-999
6. Das A, Mukhopadhyay S. "The evil axis of obesity, inflammation and type-2 diabetes." *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* vol. 11,1 (2011): 23-31. doi:10.2174/187153011794982086
7. Nilsson J et al. "Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* vol. 18,8 (1998): 1199-202. doi:10.1161/01.atv.18.8.1199
8. Poljičanin T, Metelko Ž. Šećerna bolest. In: Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I, eds. Epidemiologija kroničnih nezaraznih. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. p. 243-264.
9. World Health Organisation (WHO), 2016. "Global Report on Diabetes," Working Papers id:10553, eSocialSciences.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
11. American Diabetes Association, 6. Glycemic Targets: *Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S97–S110. <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
12. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165–2171

13. 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
14. Flores-Opazo M et al. “Exercise and GLUT4.” *Exercise and sport sciences reviews* vol. 48,3 (2020): 110-118. doi:10.1249/JES.0000000000000224
15. Klip A et al. “Thirty sweet years of GLUT4.” *The Journal of biological chemistry* vol. 294,30 (2019): 11369-11381. doi:10.1074/jbc.REV119.008351
16. Wasserman DH et al. “The physiological regulation of glucose flux into muscle in vivo.” *The Journal of experimental biology* vol. 214,Pt 2 (2011): 254-62. doi:10.1242/jeb.048041
17. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2. Liječnički vjesnik, 2016.
18. Katzung BG, Trkulja V (urednik), Klarica M (urednik), Šalković-Petrišić M (autorica). Temeljna i klinička farmakologija. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020;41:747-771
19. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Mar;122(6):253-70. doi: 10.1042/CS20110386. PMID: 22117616; PMCID: PMC3398862.
20. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):446-54. doi: 10.2337/dc11-1465. PMID: 22275444; PMCID: PMC3263873
21. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1859-1864. doi:10.2337/dc09-1727
22. Zhu H, Jia Z, Li YR et al. Molecular mechanisms of action of metformin: latest advances and therapeutic implications. *Clin Exp Med* 23, 2941–2951 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01051-y>
23. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973-984. doi:10.1007/s00125-013-2856-6

24. McKeirnan KC, PharmD, BCACP, Rodin NM, PharmD, MBA, "α-Glucosidase Inhibitors", Guide to Medications for the Treatment of Diabetes Mellitus;2023-24
25. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):5389. Published 2019 Mar 29. doi:10.1038/s41598-019-41854-2
26. Lin F, Yu B, Ling B et al. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PLoS One.* 2023;18(5):e0285197. Published 2023 May 4. doi:10.1371/journal.pone.0285197
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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(1):140-149. doi:10.2337/dc14-2441
28. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S111-S124. doi:https://doi.org/10.2337/dc21-s009
29. 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. doi:10.2337/dc21-S003
30. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(10):682-690. doi:10.7326/M18-1605
31. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866–875
32. Dyatlova N, Tobarran NV, Kannan L, North R, Wills BK. Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA). In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): 2023.
33. Ghosn W, Hurtado MD, Acosta A. Weight-centric treatment of type 2 diabetes mellitus. *Obes Pillars.* 2022;4:100045. doi:10.1016/j.obpill.2022.100045
34. Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015;11(4):840-848. doi:10.5114/aoms.2015.53304
35. Riddle MC. Modern Sulfonylureas: Dangerous or Wrongly Accused?. *Diabetes Care.* 2017;40(5):629-631. doi:10.2337/dci17-0003

36. Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep.* 2014;14(4):473. doi:10.1007/s11892-014-0473-5
37. Owen, Katharine, Helen Turner, and John A. H. Wass, eds. *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes*. Fourth edition. Oxford: Oxford University Press, 2022;15:872-971
38. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice?. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):821-832. doi:10.1016/S2213-8587(18)30025-1
39. Nagasawa HT, DeMaster EG, Kwon CH, Fraser PS, Shiota FN. Structure vs. activity in the sulfonylurea-mediated disulfiram-ethanol reaction. *Alcohol.* 1985;2(1):123-128. doi:10.1016/0741-8329(85)90028-x
40. McIver LA, Preuss CV, Tripp J. *Acarbose*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/>
41. Wang C, Zhang Y. Acarbose associated pneumatosis cystoides intestinalis: A case report. *International journal of diabetes in developing countries.* 2023. doi:<https://doi.org/10.1007/s13410-023-01191-7>
42. Vogel Y, Buchner NJ, Szpakowski M, Tannapfel A, Henning BF. Pneumatosis cystoides intestinalis of the ascending colon related to acarbose treatment: a case report. *J Med Case Rep.* 2009;3:9216. doi:10.4076/1752-1947-3-9216
43. Yang T, Soodvilai S. Renal and vascular mechanisms of thiazolidinedione-induced fluid retention. *PPAR Res.* 2008;2008:943614. doi:10.1155/2008/943614
44. Bełtowski J, Rachańczyk J, Włodarczyk M. Thiazolidinedione-induced fluid retention: recent insights into the molecular mechanisms. *PPAR Res.* 2013;2013:628628. doi:10.1155/2013/628628
45. McCall AL. When is evidence of lack of harm enough? Has the rosiglitazone controversy ended? *Curr Diab Rep.* 2009;9(5):325-328. doi:10.1007/s11892-009-0063-0
46. Oshitari T, Asami N, Watanabe M, Kumagai K, Mitamura Y. Severe macular edema induced by pioglitazone in a patient with diabetic retinopathy: a case study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(5):1137-1140. doi:10.2147/vhrm.s3446
47. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66(5):383-388. doi:10.1136/thx.2010.152777

48. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):914-922. doi:10.1210/jc.2016-3237
49. Mori H, Okada Y, Tanaka Y. The Effects of Pioglitazone on Bone Formation and Resorption Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2017;56(11):1301-1306. doi:10.2169/internalmedicine.56.8096
50. Tang H, Shi W, Fu S et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018;7(4):1070-1080. doi:10.1002/cam4.1354
51. Ripamonti E, Azoulay L, Abrahamowicz M, Platt RW, Suissa S. A systematic review of observational studies of the association between pioglitazone use and bladder cancer. *Diabet Med.* 2019;36(1):22-35. doi:10.1111/dme.13854
52. Dankner R, Roth J. More recent, better designed studies have weakened links between antidiabetes medications and cancer risk. *Diabet Med.* 2020;37(2):194-202. doi:10.1111/dme.14179
53. Shahid M, Kim M, Yeon A, et al. Pioglitazone Alters the Proteomes of Normal Bladder Epithelial Cells but Shows No Tumorigenic Effects. *Int Neurourol J.* 2020;24(1):29-40. doi:10.5213/inj.1938186.093
54. Sun F, Yu K, Yang Z, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:230624. doi:10.1155/2012/230624
55. Shetty R, Basheer FT, Poojari PG, Thunga G, Chandran VP, Acharya LD. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102427. doi:10.1016/j.dsx.2022.102427
56. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
57. Mishra R, Raj R, Elshimy G, et al. Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc.* 2023;7(4):bvad016. Published 2023 Jan 26. doi:10.1210/jendso/bvad016
58. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338

59. Razavi M, Wei YY, Rao XQ, Zhong JX. DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. *Mil Med Res*. 2022;9(1):45. Published 2022 Aug 20. doi:10.1186/s40779-022-00410-2
60. Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350408. Published 2024 Jan 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50408
61. Silverii GA, Monami M, Gallo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(3):891-900. doi:10.1111/dom.15382
62. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 3, 2023.
63. Rong X, Li X, Gou Q, Liu K, Chen X. Risk of orthostatic hypotension associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2020;17(5):1479164120953625. doi:10.1177/1479164120953625
64. Bechmann LE, Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Benn M. SGLT2-inhibition increases total, LDL, and HDL cholesterol and lowers triglycerides: Meta-analyses of 60 randomized trials, overall and by dose, ethnicity, and drug type. *Atherosclerosis*. 2023. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117236
65. Wang X, Zhang F, Zhang Y, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, BMD, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2023;34(12):2013-2025. doi:10.1007/s00198-023-06908-2
66. Patel K, Nair A. A Literature Review of the Therapeutic Perspectives of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitor-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Cureus*. 2022;14(9):e29652. doi:10.7759/cureus.29652
67. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234065. doi:10.1371/journal.pone.0234065
68. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review

- of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):764-769. doi:10.7326/M19-0085
69. García M, Arteché-Martínez U, Lertxundi U, Aguirre C. SGLT2 Inhibitors and Bladder Cancer: Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(2):187-192. doi:10.1002/jcph.1722
70. Wang F, Hendryx M, Liu N, Bidulescu A, Mitra AK, Luo J. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Breast Cancer Among Adult Women with Type 2 Diabetes. *Drug Saf.* 2024;47(2):125-133. doi:10.1007/s40264-023-01373-6
71. Demir G, Er E, Atik Altınok Y, Özen S, Darcan Ş, Gökşen D. Local complications of insulin administration sites and effect on diabetes management. *J Clin Nurs.* 2022;31(17-18):2530-2538. doi:10.1111/jocn.16071
72. Gentile S, Strollo F, Ceriello A; AMD-OSDI Injection Technique Study Group. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear?. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):401-409. doi:10.1007/s13300-016-0187-6
73. Bindlish S, Presswala LS, Schwartz F. Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. *Postgrad Med.* 2015;127(5):511-516. doi:10.1080/00325481.2015.1015927
74. Ludvigsson J. Insulin Adverse Events. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;17(Suppl 1):183-190. doi:10.17458/per.vol17.2020.i.insulinadverseevents
75. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DSH, Schwartz SS. Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(3):422-434. doi:10.1016/j.pcad.2017.09.001

8. ŽIVOTOPIS

Tony Rumora rođen je 13. veljače 2000. godine u Zadru. Razrednu nastavu u OŠ Jurja Dalmatinca Poveljana završava 2010. godine, a 2014. godine završava predmetnu nastavu i osnovnoškolsko obrazovanje u OŠ Jurja Dalmatinca Pag. Iste godine upisuje Opću gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru koju završava 2018. godine. Nakon polaganja državne mature i prijemnog ispita, upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.