

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jana Krobot**

**Oralni hipoglikemici u liječenju šećerne bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Dragice Soldo Jureša, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini

2018./2019.

## POPIS KRATICA

**ADA** - Američko udruženje za šećernu bolest (engl. *American Diabetes Association*, ADA)

**AGI** - inhibitor  $\alpha$ -glukozidaze (engl. *alpha glucosidase inhibitor*, AGI)

**ALT** - alanin-aminotransferaza

**ATK klasifikacija** - anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

**ATP** - adenzin-trifosfat

**CEZIH** - Centralni zdravstveni informacijski sustav

**DMT1** - šećerna bolest tipa 1 (engl. *diabetes mellitus type 1*, DMT1)

**DMT2** - šećerna bolest tipa 2 (engl. *diabetes mellitus type 2*, DMT2)

**DNK** - deoksiribonukleinska kiselina

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

**DPP-4-i** - inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (engl. *dipeptidil peptidase-4 inhibitors*)

**EASD** - *European Association for the Study of Diabetes*

**ECDL** - Europska računalna diploma (engl. *European Computer Driving Licence*, ECDL)

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

**EMSA** - *European Medical Students' Association*

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

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

**GIT** - gastrointestinalne tegobe

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

**GLP-1-RA** - agonisti GLP-1 receptora (eng. *GLP-1 receptor agonists*)

**GUP** - glukoza u plazmi

**HbA1c** - hemoglobin A1c (glikirani hemoglobin)

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

**IL-6** - interleukin-6

**ITM** - indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI)

**KOPB** - kronična opstruktivna plućna bolest

**KV** - kardiovaskularni

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

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

**PPAR $\gamma$**  - peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gama

**RH** - Republika Hrvatska

**SU** - sulfonilureja

**SGLT1** - suprijenosnik glukoze i natrija 1 (engl. *sodium-glucose co-transporter 1*, SGLT1)

**SGLT2** - suprijenosnik glukoze i natrija 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2)

**SGLT2-i** - inhibitori suprijenosnika glukoze i natrija 2

**TT** - tjelesna težina

**TZD** - tiazolidindioni

**TNF- $\alpha$**  - čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ )

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

## SADRŽAJ

1.	SAŽETAK	
2.	SUMMARY	
3.	UVOD .....	1
4.	ŠEĆERNA BOLEST - KLASIFIKACIJA .....	1
5.	PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.....	3
6.	DIJAGNOSTIKA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	5
7.	LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	6
7.1.	CILJEVI LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.....	6
7.2.	TEMELJNE MJERE LIJEČENJA .....	6
7.3.	ORALNI HIPOGLIKEMICI.....	7
7.3.1.	DERIVATI SULFONILUREJE .....	7
7.3.2.	MEGLITINIDI.....	9
7.3.3.	BIGVANIDI (metformin) .....	10
7.3.4.	TIAZOLIDINDIONI (pioglitazon) .....	11
7.3.5.	INHIBITORI $\alpha$ -GLUKOZIDAZE .....	13
7.3.6.	LIJEKOVI NA BAZI INKRETINA .....	15
7.3.7.	SGLT2 INHIBITORI.....	18
7.4.	INZULIN .....	19
7.5.	SMJERNICE ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	20
8.	ZAKLJUČAK .....	23
9.	ZAHVALE .....	24
10.	LITERATURA.....	25
11.	ŽIVOTOPIS.....	28

## 1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Oralni hipoglikemici u liječenju šećerne bolesti

AUTOR: Jana Krobot

Šećerna bolest je učestala metabolička bolest koja zahvaća metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina. Glavni čimbenici koji dovode do razvoja šećerne bolesti su nedostatna sekrecija inzulina i nemogućnost adekvatnog odgovora na inzulinski učinak, što se naziva inzulinska rezistencija. Najčešći tipovi šećerne bolesti su tip 1 i tip 2, gdje tip 2 prednjači s 90% svih slučajeva oboljelih. Šećerna bolest tipa 2 dijagnosticira se određivanjem koncentracije glukoze u plazmi natašte, testom oralne podnošljivosti glukoze ili određivanjem vrijednosti glikiranog hemoglobina HbA1c. Cilj liječenja šećerne bolesti tipa 2 je vrijednost HbA1c ispod 7%. Liječenje šećerne bolesti tipa 2 obuhvaća ne-farmakološke mjere poput edukacije, dijete, tjelesne aktivnosti i praćenja glukoze u krvi te farmakološke mjere, uključujući oralne hipoglikemike i inzulin. Oralni hipoglikemici snižavaju razine glukoze u krvi i smanjuju rizik za razvoj komplikacija šećerne bolesti. Lijek prvog izbora u terapiji šećerne bolesti tipa 2 je metformin u kombinaciji s promjenama životnog stila. Nakon uvođenja u terapiju, metformin se zadržava dokle god se tolerira i nije kontraindiciran. Uvođenje drugih antidijabetika potrebno je kad promjene životnog stila i metformin ne dovedu do ciljanih vrijednosti glukoze u krvi. Ostale grupe hipoglikemika su derivati sulfonilureje, meglitinidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, DPP-4 inhibitori, agonisti GLP-1 receptora, SGLT2 inhibitori i inzulin. Odluka o odgovarajućim lijekovima ovisi o brojnim faktorima, uključujući razine glukoze u krvi, komorbiditete ili potencijalne nuspojave, stoga je neophodan individualan pristup oboljelom.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tipa 2, glikirani hemoglobin, oralni hipoglikemici, individualan pristup

## 2. SUMMARY

TITLE: Treatment of diabetes mellitus with oral hypoglycemic agents

AUTHOR: Jana Krobot

Diabetes mellitus is a common metabolic disorder that affects carbohydrate, lipid and protein metabolism. The main factors involved in the development of diabetes mellitus are insufficient secretion of insulin and an inability to adequately respond to insulin, also known as insulin resistance. Type 1 and type 2 are most prevalent types of diabetes, where type 2 is much more common and accounts for around 90% of all cases. Type 2 diabetes is usually diagnosed using the fasting blood sugar test, oral glucose tolerance test or glycated hemoglobin A1c test. Target goal in type 2 diabetes treatment is A1c level below 7%. Management of type 2 diabetes includes both non-pharmacological treatments such as education, diet, physical activity and blood sugar monitoring, and pharmacological treatments including oral hypoglycemic agents and insulin therapy. Oral hypoglycemic drugs lower glucose levels in the blood and lessen the risk of diabetes complication. The first choice of treatment of type 2 diabetes is metformin combined with lifestyles changes. Once prescribed, metformin should be continued as long as it is tolerated and not contraindicated. Adding other diabetes medications is necessary when lifestyle and metformin fail to keep target blood sugar levels. Other hypoglycemic drug groups are sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors and insulin. The decision about corresponding drugs depends on many factors, such as blood sugar levels, other health problems or potential side effects, so individual approach is obligatory.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, glycated hemoglobin, oral hypoglycemic drugs, individual approach

### 3. UVOD

Šećerna bolest je kronična, metabolička bolest obilježena poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i proteina. To je najčešća metabolička bolest te predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Procijenjeno je da 1 od 11 odraslih diljem svijeta boluje od šećerne bolesti, od čega 90% otpada na šećernu bolest tipa 2. Broj osoba sa šećernom bolesti je u stalnom porastu, a više od polovice oboljelih se ne liječi jer nema postavljenu dijagnozu (1). Porast broja oboljelih povezuje se s promjenom načina života koja uključuje smanjenu tjelesnu aktivnost, povećanu učestalost debljine i konzumiranje visokokalorične hrane. Prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) u Republici Hrvatskoj (RH) je 2015. godine registrirano 260.092 punoljetnih osoba oboljelih od šećerne bolesti (2). Šećerna bolest nastaje uslijed nedostatnog lučenja i/ili djelovanja inzulina. Najvažnije stanje koje se veže uz šećernu bolest je prisutnost povišene razine glukoze u krvi, koja zajedno s drugim čimbenicima uzrokuje oštećenje vitalnih organa. Oštećenja nastaju zbog promjena na velikim i malim krvnim žilama te živcima, a javljaju se kod velikog broja oboljelih uslijed trajanja šećerne bolesti (3, 4). Liječenje šećerne bolesti tipa 2 obuhvaća ne-farmakološke mjere odnosno odgovarajuću edukaciju, pravilnu prehranu i tjelovježbu te farmakološke mjere koje podrazumijevaju oralne hipoglikemike i inzulin. Cilj liječenja je individualnim pristupom na temelju principa fiziološke regulacije glikemije umanjiti rizik za nastanak komplikacija šećerne bolesti. Odabir terapije treba prilagoditi oboljeloj osobi, vodeći računa o trajanju šećerne bolesti, dobi bolesnika, očekivanom trajanju života bolesnika, komorbiditetima i ostalim čimbenicima (5).

### 4. ŠEĆERNA BOLEST - KLASIFIKACIJA

Američko udruženje za šećernu bolest (engl. *American Diabetes Association*, ADA) klasificira šećernu bolest u četiri osnovna oblika (*tablica 1*) (3).



Tablica 1. Etiološka klasifikacija šećerne bolesti. Prema: *American Diabetes Association* 2019.

<p><b>ŠEĆERNA BOLEST TIP 1</b> (apsolutni nedostatak inzulina zbog uništenja <math>\beta</math>-stanica gušterače)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimuni poremećaj (1A)</li> <li>• idiopatski (1B)</li> </ul>
<p><b>ŠEĆERNA BOLEST TIP 2</b> (smanjeno lučenje inzulina i/ili inzulinska rezistencija)</p>
<p><b>GESTACIJSKA ŠEĆERNA BOLEST</b></p>
<p><b>OSTALI POSEBNI TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetski poremećaji <math>\beta</math>-stanica (mitohondrijska DNK; MODY<sup>1</sup> 1, 2, 3)</li> <li>• genetski poremećaj u inzulinskom djelovanju (Alstromov sindrom, lipoatrofični oblik)</li> <li>• bolesti egzokrinog dijela gušterače (neoplazme, pankreatitis, cistična fibroza)</li> <li>• endokrinopatije (Cushingov sindrom, glukagonom, feokromocitom)</li> <li>• šećerna bolest nastala uzimanjem lijekova</li> <li>• infektivni uzročnici (rubela, coxsackie)</li> <li>• poremećaji receptora za inzulini (sindrom stiff-man)</li> <li>• ostali genetski sindromi povezani sa šećernom bolesti (Downov sindrom, Turenrov sindrom)</li> </ul>

<sup>1</sup> MODY (engl. *maturity onset diabetes of the young*, MODY) adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba

Najčešći oblici su tip 1 i tip 2 gdje s udjelom od 90 do 95% bolesnika prednjači šećerna bolest tipa 2 (engl. *diabetes mellitus type 2*, DMT2). Tip 1A nastaje kao rezultat autoimunog uništavanja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače, što dovodi do potpunog prestanka lučenja inzulina. Tip 1B nalikuje tipu 1A manjkom inzulina i sklonošću nastanka ketoacidoze. Šećerna bolest tipa 2 je posljedica poremećenog lučenja inzulina i/ili rezistencije perifernih tkiva na inzulini. Nasljedna komponenta jače je izražena u šećernoj bolesti tipa 2. Tip 1 i tip 2 šećerne bolesti se oba mogu javiti u bilo kojoj životnoj dobi stoga je

podjela prema vremenu nastanka bolesti zastarjela. Gestacijska šećerna bolest javlja se u drugom ili trećem trimestru trudnoće kod žena koje prije gestacije nisu imale šećernu bolest. Ostali posebni tipovi šećerne bolesti imaju raznolike uzroke nastanka (4).

## 5. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Šećerna bolest tipa 2 složeni je klinički sindrom u čijem nastanku sudjeluju brojni nasljedni i okolišni čimbenici. Nasljedna sklonost razvoju bolesti uzrokovana je poligeniski. Više od 60 genskih lokusa povezuje se s nastankom šećerne bolesti tipa 2, a većina njih nalazi se na genima koji reguliraju metabolizam ugljikohidrata i lučenje inzulina. Ako osoba ima roditelja s DMT2, rizik da će i ona oboliti iznosi 40%, a ako oba roditelja osobe imaju DMT2, šansa da će ta osoba razviti bolest raste na 70% (6, 7). Od okolišnih čimbenika koji predstavljaju rizik za razvoj DMT2 najvažniji su prehrana i stil života koji dovode do pretilosti. Naime, masno tkivo je endokrini organ koji luči čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) i interleukin-6 (IL-6). Oni posreduju sustavnu kroničnu upalu niske aktivnosti koja dovodi do rezistencije na inzulin i posljedične početne hiperinzulinemije. Nadalje, u pretilih je pak smanjena koncentracija adipokina koji imaju zaštitnu ulogu, a najznačajniji od njih je adiponektin (8). Druge škodljive nokse iz okoliša pridonose nastanku DMT2 tako što oštećuju  $\beta$ -stanice ili podržavaju prethodno opisanu upalu koja dovodi do inzulinske rezistencije.

Inzulinska rezistencija (neosjetljivost) ima središnju ulogu u patogenezi šećerne bolesti tipa 2 te prethodi ostalim osnovnim patološkim procesima: poremećaju lučenja inzulina i povećanoj proizvodnji glukoze u jetri (9). Inzulinska rezistencija je pojam koji označava smanjenje biološkog učinka inzulina. Inzulin je peptidni hormon kojeg luče  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića gušterače. Anabolički je hormon koji svoje učinke na stanice ostvaruje putem inzulinskih receptora koji se sastoje od dvije  $\alpha$  i dvije  $\beta$  podjedinice (10). Nakon vezanja na receptor dolazi do internalizacije kompleksa inzulin-receptor u stanicu gdje

se inzulin odvajaju od receptora i vrši svoje postreceptorske učinke, a receptor putuje natrag na površinu stanice. Postreceptorski učinci inzulina su poticanje glikogeneze i glukolize, što dovodi do hipoglikemije, poticanje lipogeneze, sprečavanje lipolize te izgradnja bjelancevina. Rezultat navedenih anaboličkih učinaka inzulina je stvaranje energijskih zaliha u organizmu (7). Izostanak učinka inzulina imaće suprotne posljedice za metabolizam, što se događa u šećernoj bolesti tipa 2 uslijed inzulinske rezistencije. Zbog te smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin, u oboljelih se smanjuje potrošnja glukoze u tkivima, a povećava proizvodnja glukoze u jetri. To dovodi do hiperglikemije, koju  $\beta$ -stanice pokušavaju kompenzirati povećanom proizvodnjom inzulina. Dakle, na početku bolesti prisutne su hiperglikemija i hiperinzulinemija, a one još više smanjuju osjetljivost tkiva na inzulin (11). Hiperglikemija tome pridonosi zato što smanjuje prijenos glukoze u stanice, a hiperinzulinemija zato što smanjuje broj inzulinskih receptora i djelotvornost postreceptorskih mehanizama. Tako nastaje začarani krug koji naposljetku dovodi do iscrpljenja  $\beta$ -stanica koje smanje lučenje inzulina. Posljedično nastupa razdoblje hiperglikemije s hipoinzulinemijom (7).

Osim  $\beta$ -stanične disfunkcije, nastajanje šećerne bolesti tipa 2 pridonosi i inkretinska disfunkcija. Inkretini su crijevni hormoni, od kojih su najvažniji inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) i glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) (12). Oni se luče u probavnom sustavu nakon peroralnog unosa hrane te stimuliraju otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica, a smanjuju otpuštanje njegovog antagonista glukagona iz  $\alpha$ -stanica gušterače. Zaslužni su i za usporeno pražnjenje želuca i smanjenje apetita. Poluvijek života im je kratak jer ih inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4*, DPP-4) stoga je njihov učinak na homeostazu glukoze ograničenog trajanja (13). U oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 postprandijalno lučenje GLP-1 je smanjeno, a GIP-a povećano, međutim, izostaje inzulintropni učinak GIP-a jer  $\beta$ -stanice ne odgovaraju lučenjem inzulina (14).

U oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 poremećaju homeostaze glukoze, uz sve navedeno, pridonosi i povišeni bubrežni prag za glukozu. Naime, bubreg sudjeluje u regulaciji homeostaze glukoze reapsorbirajući prethodno filtriranu glukozu u proksimalnom

tubulu. Reapsorpcija glukoze odvija se putem suprijenosnika glukoze i natrija 1 i 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 1&2*; SGLT1, SGLT2). Suprijenosnici glukoze i natrija 2 odgovorni su za 90% reapsorpcije glukoze te se nalaze na S1 segmentu proksimalnog tubula, a SGLT1 reapsorbiraju 10% glukoze i nalaze se na S3 segmentu proksimalnog tubula bubrega. Dnevno se u bubregu filtrira 180 mg glukoze od čega se manje od 1% izluči urinom, a ostatak bude reapsorbiran (10). U DMT2 povišen je bubrežni prag za glukozu uslijed povećane ekspresije SGLT-proteina na tubularnim membranama. Posljedično je u DMT2 povećana reapsorpcija glukoze suprijenosnicima u proksimalnim tubulima bubrega što pridonosi trajno povišenim koncentracijama glukoze u plazmi (15). Također, u oboljelih se uslijed hiperglikemije pojavljuje i glukozurija koja dovodi do osmotske diureze sa staničnom i izvanstaničnom dehidracijom, a to rezultira osnovnim kliničkim simptomima: polidipsijom, poliurijom i polifagijom (7).

## 6. DIJAGNOSTIKA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Šećerna bolest tipa 2 dijagnosticira se na temelju vrijednosti koncentracije glukoze u plazmi ili na temelju vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c). Za određivanje spomenutih vrijednosti koristi se uzorak venske plazme. Koncentracija glukoze u plazmi može se određivati na 3 načina. Prvi od njih je određivanje glukoze natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), odnosno 8 sati nakon što osoba nije unosila hranu i piće s kalorijama. Drugi način određivanja glukoze u plazmi je u sklopu testa oralne podnošljivosti glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT) 2 sata nakon ingestije 75 grama glukoze otopljene u vodi (engl. *2-hour plasma glucose*, 2-h PG), a treći je nasumično („random“ koncentracija), neovisno o obrocima.

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 postavlja se kad u najmanje dva ponovljena mjerenja bude ispunjen jedan od iduća tri kriterija:

- 1) koncentracija glukoze natašte  $\geq 7.0$  mmol/l<sup>2</sup>

2) OGTT - koncentracija glukoze nakon 2 sata  $\geq 11.1$  mmol/l<sup>2</sup>

3) HbA1c  $\geq 6.5\%$

Ako osoba ima simptome šećerne bolesti, a random koncentraciju  $\geq 11.1$  mmol/l<sup>2</sup>, dijagnoza DMT2 se postavlja odmah, bez dodatnog drugog mjerenja (3).

## 7. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

### 7.1. CILJEVI LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Osnovni cilj liječenja DMT2 je uspješna regulacija glikemije što se prati mjerenjem koncentracije glukoze u plazmi i određivanjem vrijednosti HbA1c. Smanjenjem hiperglikemije smanjuje se pojava i napredovanje komplikacija šećerne bolesti. ADA i EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) usuglasile su smjernice kojima preporučuju da prosječna koncentracija glukoze u plazmi bude u rasponu od 8.3 do 8.9 mmol/L. Optimalno je da glukoza u plazmi natašte i preprandijalno iznosi od 3.9 do 7.2 mmol/L, a postprandijalno do 7.8 mmol/L. Na taj način snizuje se HbA1c do 7% što je preporučljivo u većine odraslih oboljelih od DMT2. Strože ciljne vrijednosti HbA1c od 6.0 do 6.5% preporučuju se osobama mlađe životne dobi, kraćeg trajanja oboljenja, dužeg očekivanog trajanja života i bez znatnih kardiovaskularnih bolesti, a koje te vrijednosti postižu bez znatne hipoglikemije ili drugih nuspojava liječenja. Umjerenije ciljne vrijednosti HbA1c od 7.5 do 8.0% preporučuju se osobama sklonima hipoglikemiji, starije životne dobi, s razvijenim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama, komorbiditetima i dužim trajanjem bolesti (5).

### 7.2. TEMELJNE MJERE LIJEČENJA

U osnovne principe liječenja šećerne bolesti spadaju ne-farmakološke metode liječenja, a to su edukacija, dijetna terapija, fizička aktivnost i samokontrola DMT2. Edukacija

podrazumijeva podučavanje pacijenta i njegove obitelji o bolesti, razinama glukoze u plazmi, prehrani, samopraćenju, tjelovježbi i liječenju. Dijetna terapija šećerne bolesti tipa 2 zahtijeva uravnoteženu prehranu koja se sastoji od 15-20% proteina, 20-30% masnoća i 55-60% ugljikohidrata. Unos hrane treba rasporediti u 5 manjih obroka tijekom 24 sata, a poželjno je smanjiti i dnevni unos kilokalorija. Liječenje fizičkom aktivnošću treba individualno prilagoditi oboljeloj osobi zato što tjelesna aktivnost djeluje na metaboličke procese u organizmu te zbog toga smanjuje potrebe za inzulinom. Najviše se preporučuju plivanje, vožnja biciklom, trčanje, šetanje, planinarenje i stolni tenis. Samokontrola DMT2 nastavak je edukacije oboljelih i neizostavni dio brige za vlastito zdravlje, a sastoji se od samopraćenja šećerne bolesti, glukoze i ketona u mokraći te glukoze u krvi (4, 11).

### 7.3. ORALNI HIPOGLIKEMICI

Osnovne skupine oralnih hipoglikemika ustanovljene prema mehanizmu djelovanja su  $\beta$ -citotropni lijekovi i ne- $\beta$ -citotropni lijekovi.  $\beta$ -citotropni lijekovi stimuliraju  $\beta$ -stanice gušterače na lučenje inzulina. Dio lijekova iz te skupine lučenje inzulina stimulira neovisno o glukozi, stoga njihov učinak ovisi o funkcioniranju  $\beta$ -stanica. Tu pripadaju derivati sulfonilureje (SU) i analozi sulfonilureje (glinidi, meglitinidi). Drugi lijekovi iz skupine  $\beta$ -citotropnih lijekova potiču lučenje inzulina u ovisnosti o glukozi, a tu pripadaju lijekovi na bazi inkretina. To su peroralno primjenjivani DPP-4 inhibitori, ali i agonisti GLP-1 receptora koji se primjenjuju parenteralno. Ne- $\beta$ -citotropni lijekovi postižu hipoglikemijski učinak na različite načine, a predstavnici su bigvanidi, tiazolidindioni (TZD), inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze (AGI) i SGLT2 inhibitori (16).

#### 7.3.1. DERIVATI SULFONILUREJE

**Predstavnici.** Derivati SU su  $\beta$ -citotropni, glukoza-neovisni lijekovi. Predstavnici prve generacije derivata SU su tolbutamid, klorpropamid, acetoheksamid i tolazamid. Primjena prve generacije napuštena je radi dugog poluvijeka i posljedičnih protrahiranih hipoglikemija.

Drugu generaciju čine gliklazid, glipizid, glikvidon, glibenklamid i glimepirid, a imaju manje nuspojave i potentniji učinak u odnosu na prvu generaciju (11).

**Djelovanje.** Preparati SU potiču lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica neovisno o glukozi, odnosno u hiperglikemiji, ali i normoglikemiji i hipoglikemiji. Za njihov učinak neophodna je održana funkcija  $\beta$ -stanica. Inzulinski su sekretagozi te se vežu na specifični SU-receptor koji je povezan s kalijским kanalima ovisnima o ATP-u (adenozin-trifosfatu), a koji se nalazi na membranama  $\beta$ -stanica. Vezanjem derivata SU na receptor dolazi do zatvaranja kalijskog kanala, porasta stanične koncentracije kalija te depolarizacije membrane  $\beta$ -stanica. To dovodi do otvaranja o naponu ovisnih kalcijških kanala, ulaska kalcija u  $\beta$ -stanicu i posljedičnog otpuštanja već ranije stvorenog inzulina (17). Djelovanjem neovisno o razini glikemije, derivati SU pridonose pogoršanju  $\beta$ -stanične disfunkcije čime postepeno slabi njihov učinak. Novije generacije derivata SU vrše i ekstrapankreatične učinke poput supresije povećane proizvodnje glukoze u jetri te povećanje broja inzulinskih receptora i postreceptorskih učinka inzulina. Izlučuju se jetrom i bubregom (18).

**Nuspojave.** Najčešći neželjeni učinak derivata SU je hipoglikemija. Pojava hipoglikemije u skladu je s mehanizmom njihovog djelovanja, a pridonosi joj neredovita prehrana i konzumacija alkohola. Najveći rizik za hipoglikemiju nosi primjena glibenklamida (19). Česta nuspojava je porast tjelesne težine (TT), najčešće za 1 do 4 kg, što je osobito nepoželjno u pretilih bolesnika. Rjeđe nuspojave su gastrointestinalne tegobe poput mučnine i osjećaja težine u trbuhu, poremećaji hematopoetskog sustava te alergije (18).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su šećerna bolest tipa 1 (engl. *diabetes mellitus type 1*, DMT1), ketoacidoza, hiperosmolarna koma, planirana gestacija, gestacija, dojenje, preosjetljivost na sumporne spojeve - križni alergeni (sulfonamid, sulfonamidni diuretici), oslabljena funkcija bubrega i/ili jetre, traumatske ozljede, teške opekline, priprema za operaciju te dječja dob (16).

**Prednosti i nedostaci.** Prednost derivata SU je što rezultiraju značajnim padom glikemije, iako pad s vremenom slabi. Također, cijena im je niska, a dugo su u primjeni,

stoga su dobro istraženi lijekovi. Nedostaci derivata SU su porast TT i veća učestalost hipoglikemija u odnosu na ostale skupine lijekova (18).

**Primjena.** Primjenjuju se kod oboljelih od DMT2 u kojih se temeljnim mjerama liječenja i metforminom ne postiže zadovoljavajuća glikemija. Derivati SU se mogu kombinirati sa svim ostalim oralnim hipoglikemicima osim međusobno, a najčešća je kombinacija s metforminom. Mogu se primijeniti kao monoterapija kod kontraindikacije ili nepodnošenja metformina. U kombinaciji s inzulinom potreban je oprez zbog porasta rizika hipoglikemije.

Terapija derivatima SU se započinje nižim dozama, a zatim postupno povisuje, najčešće svakih 1-2 tjedna do postizanja zadovoljavajuće glikemije. Derivati SU se prilikom terapije malim i srednjim dozama uzimaju jednom dnevno uz doručak, dok primjena velikih doza obuhvaća primjenu pola dnevne doze ujutro, a pola navečer. Iznimke su primjena glimepirida i gliklazida čija se cjelokupna dnevna doza preporučuje uzimati jednom na dan ujutro (16, 19).

### 7.3.2. MEGLITINIDI

**Predstavnici.** Meglitinidi (glinidi, analozi SU) su  $\beta$ -citotropni, glukoza-neovisni lijekovi. Na tržištu RH repaglinid je jedini predstavnik skupine.

**Djelovanje.** Mehanizam djelovanja glinida sličan je djelovanju derivata SU, ali se lučenje inzulina postiže brže te je učinak kraći i intenzivniji. Posljedično se glinidi uzimaju neposredno prije obroka, više puta dnevno. Izlučuju se putem bubrega (5).

**Nuspojave.** Neželjene pojave analoga SU su hipoglikemija i porast tjelesne težine. Rizik za razvoj hipoglikemije uzrokovane analogima SU je niži u odnosu na derivate SU zato što su glinidi kratkodjelujući. Rjeđe nuspojave su gastrointestinalne tegobe te alergijske reakcije (20).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu glinida istovjetne su onima za primjenu analoga SU, osim što se mogu uzimati u oslabljenoj bubrežnoj funkciji (16).



**Prednosti i nedostaci.** Prednosti analoga SU su što imaju manji rizik za hipoglikemiju u odnosu na derivate SU te što kraće i slabije smanjuju glikemiju. Posljedično, korisni su kad treba regulirati glikemiju u pojedinom dijelu dana. Glavna mana je što se uzima nekoliko tableta glinida tijekom dana (5, 18).

**Primjena.** Indikacije za primjenu analoga SU i kombinacije s ostalim antidijabetičkim lijekovima istovjetne su onima za primjenu derivata SU.

Terapija glinidima vrši se uz svaki obrok, preprandijalno. Ako se obrok izostavi, potrebno je izostaviti i dozu lijeka (18).

### 7.3.3. BIGVANIDI (metformin)

**Predstavnici.** Bigvanidi su ne- $\beta$ -citotropni lijekovi, a predstavnik skupine je metformin. Metformin je lijek prvog izbora za liječenje DMT2, a uz osnovne principe liječenja čini zlatni standard terapije DMT2 (5).

**Djelovanje.** Osnovni mehanizam djelovanja metformina je inhibicija jetrene glukoneogeneze i glikogenolize što smanjuje jetrenu proizvodnju glukoze. Također, metformin smanjuje rezistenciju perifernih tkiva na inzulin, posebice mišića, a smanjuje i apsorpciju glukoze iz probavnog sustava. Nema izravan učinak na funkciju  $\beta$ -stanica i sekreciju inzulina, stoga su hipoglikemije razmjerno rijetke (21). Primjena metformina ima neutralan učinak na tjelesnu masu ili može dovesti do njezinog smanjenja najčešće za 2-3 kg tijekom prvih 6 mjeseci terapije. Nadalje, metformin ima protektivan učinak na mikrovaskularne i posebice makrovaskularne komplikacije te na nastanak brojnih karcinoma. Izlučuje se bubregom (18).

**Nuspojave.** Najčešći neželjeni učinci metformina su gastrointestinalne tegobe (GIT) poput mučnine, povraćanja, proljeva, metalnog okusa u ustima, inapetencije i abdominalne boli. Navedene nuspojave su u većine oboljelih prolazne, a prekid terapije metforminom potreban je u prosječno 5% slučajeva. Pojava neželjenih GIT može se umanjiti primjenom lijeka uz obrok, postupnim povećanjem doze ili upotrebom formulacije s produljenim otpuštanjem. Moguća nuspojava primjene metformina je i malapsorpcija vitamina B12 koja

zatim dovodi do makrocitne anemije. Najrjeđa, ali ujedno i najopasnija nuspojava je laktatna acidoza, a može se izbjeći ako se strogo poštuju kontraindikacije (11, 21).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom  $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR), teško oštećenje jetre, pankreatitis, alkoholizam, pothranjenost, hipoksična stanja uključujući KOPB (kronična opstruktivna plućna bolest) i srčano zatajenje, teška infekcija, šok, dijabetička ketoacidoza, dehidracija, preoperativno stanje, perioperativno stanje i postoperativno stanje. Metformin treba ukinuti 48h prije radiokontrastnih pretraga (16, 18).

**Prednosti i nedostaci.** Prednosti metformina su niska cijena, dokazana učinkovitost i izostanak hipoglikemija. Nadalje, prednosti su i protektivan učinak na krvne žile i lipidni profil te neutralan učinak na tjelesnu masu. Dokazano je učinkovit u sindromu policističnih jajnika, metaboličkom sindromu, gestacijskom dijabetesu i predijabetesu. Nedostatak je veliki broj kontraindikacija za primjenu te potreban oprez kod osoba starije životne dobi (18).

**Primjena.** Metformin je lijek prvog izbora u terapiji DMT2 uz temeljne nefarmakološke metode liječenja. Koristi se i u sindromu inzulinske rezistencije u okviru sindroma policističnih jajnika i šećerne bolesti tipa 1. Metformin se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s ostalim hipoglikemicima: derivatima SU, analogima SU, AGI, TZD, SGLT2 inhibitorima, GLP-1 mimeticima, DPP-4 inhibitorima i inzulinom (5, 18).

Terapija metforminom započinje se odmah po dijagnozi DMT2 ako ne postoje kontraindikacije za primjenu, a primjenjuje se uz promjenu stila života. Metformin treba početi uzimati 2x500 mg dnevno (uz doručak i večeru) kako bi se smanjile GIT, a doza se povećava za 500 mg svakih 2 tjedna do kad se ne postigne maksimalna doza od 2000 mg/dan. Metformin postoji i u obliku formulacije s produženim djelovanjem te se takav uzima jednom dnevno, a indiciran je kod osoba koje teže podnose metformin (18).

#### 7.3.4. TIAZOLIDINDIONI (pioglitazon)

**Predstavnici.** Tiazolidindioni, znani i kao glitazoni, su ne- $\beta$ -citotropni lijekovi koji uglavnom djeluju na osnovni patofiziološki proces DMT2, a to je smanjenje inzulinske rezistencije. U RH jedini predstavnik skupine je pioglitazon (18).

**Djelovanje.** Mehanizam djelovanja pioglitazona temelji se na aktivaciji jezgrinih PPAR $\gamma$  receptora (peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gama). Ti receptori su ligand-aktivirani nuklearni receptori koji se nalaze u ciljnim tkivima inzulina, a to su adipociti, skeletni mišići i jetra. Vezivanjem glitazona na PPAR $\gamma$  receptor dolazi do aktivacije receptora i posljedične transkripcije gena koji, između ostalog, imaju ulogu u regulaciji glikemije. To dovodi do smanjenja inzulinske rezistencije ciljnih tkiva. Nadalje, glitazoni smanjuju proizvodnju glukoze u jetri što također pridonosi regulaciji glikemije (22). Imaju povoljni učinak na  $\beta$ -stanice stoga će njihov učinak biti dugotrajniji u odnosu na neke druge hipoglikemike poput derivata SU i metformina. Tiazolidindioni djeluju povoljno i na lipidni profil smanjujući ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline, a povećavajući HDL kolesterol (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*), a smanjuju i početni omjer albumin/kreatinin. Također, preraspodjeljuju masno tkivo iz visceralne masti u ekstraabdominalni dio, što dovodi do porasta tjelesne težine (18).

**Nuspojave.** Neželjeni učinak pioglitazona je porast tjelesne težine najčešće od 0.7 do 3.5 kg. Može uzrokovat edeme, edem makule, kardijalnu dekompenzaciju, anemiju, frakture kosti, a rijetko dovede do teškog oštećenja jetre. Pioglitazon ne uzrokuje hipoglikemiju u monoterapiji, već u kombinaciji s derivatima SU (16).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su oštećena funkcija jetre, aktualno ili preboljelo srčano zatajenje, dijabetička ketoacidoza, aktualni ili preboljeli karcinom mokraćnog mjehura, makrohematurija nepoznate etiologije, preosjetljivost na pioglitazon, trudnoća te dojenje (16, 18).

**Prednosti i nedostaci.** Prednost pioglitazona je dugotrajnost hipoglikemijskih učinaka u odnosu na neke druge skupine oralnih hipoglikemika zato što štedi  $\beta$ -stanice. Nadalje, pojava hipoglikemija je rijetka, uglavnom uz neke druge hipoglikemike. Učinak na

krvno-žilni profil mu je neutralan. Nedostaci pioglitazona su brojne nuspojave koje ograničavaju njegovu primjenu te potrebna odgovarajuća funkcija jetre za primjenu (18).

**Primjena.** Prije početka primjene pioglitazona, obavezno je odrediti jetrene enzime. Liječenje se ne započinje ako je početni ALT (alanin-aminotransferaza) 2,5x veći od gornje granice uobičajenih vrijednosti. Prilikom terapije pioglitazonom, također se preporučuje povremeno određivanje jetrenih enzima. Ukoliko ALT za vrijeme terapije, u dva mjerenja, naraste za 3x u odnosu na gornju granicu uobičajenih vrijednosti, utoliko je potrebno obustaviti liječenje (18, 23).

Pioglitazon se koristi za liječenje DMT2 kao monoterapija u bolesnika kojima je metformin kontraindiciran ili koji ga ne podnose. Primjenjuje se i u dvojnoj terapiji s metforminom ili analogima/derivtima SU, a moguća je i kombinirana trojna terapija navedenih lijekova. Trojna terapija se uvodi ako dvojna terapija nije dovela do odgovarajuće regulacije glikemije. Pioglitazon se može kombinirati i s lijekovima na bazi inkretina te inzulinom.

Pioglitazon se uzima u jednoj dnevnoj dozi neovisno o obroku. Započinje se s 15-30 mg i postupno se povećava do maksimalnih 45 mg/dan. Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih i u bubrežnih bolesnika. Ne smije se koristiti kod oštećene jetrene funkcije i kod osoba na dijalizi (16, 18).

#### 7.3.5. INHIBITORI $\alpha$ -GLUKOZIDAZE

**Predstavnic.** Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze su ne- $\beta$ -citotropni lijekovi koji smanjuju apsorpciju glukoze iz probavnog sustava te posljedično koncentraciju glukoze u krvi. Posredni su hipoglikemici upravo zato što smanjenje glikemije ne postižu djelovanjem na neki od osnovnih patofizioloških procesa DMT2. Predstavnic su akarboza, miglitol i vogliboza, od kojih je samo akarboza registrirana u RH (18, 24).

**Djelovanje.** Mehanizam djelovanja AGI temelji se na inhibiciji enzima  $\alpha$ -glukozidaze koja se nalazi na proksimalnom dijelu tankog crijeva. Taj enzim cijepa složene ugljikohidrate i disaharide unesene obrokom u monosaharide koji se zatim asporbiraju u krvotok. Inhibirajući  $\alpha$ -glukozidazu, AGI usporavaju razgradnju ugljikohidrata na monosaharide, a samim time i

njihovu apsorpciju nakon obroka. Posljedično, smanjuje se postprandijalni porast koncentracije glukoze i inzulina u krvi, a pada i prosječna vrijednost glukoze u krvi. Međutim, bakterijska flora debelog crijeva razgrađuje preostale šećere, stoga ipak dolazi do apsorpcije znatnih količina monosaharida. Posljedično, AGI imaju ograničenu primjenu kao monoterapija (11).

**Nuspojave.** Najčešće nuspojave primjene akarboze su GIT zato što preostale ugljikohidrate naposljetku razgrade bakterijski enzimi u debelom crijevu. U više od 30% korisnika akarboze javit će se nadutost, flatulencija, abdominale boli i/ili proljev koji će narušavati kvalitetu života oboljelog te dovesti do prekida terapije (25). Moguća prevencija GIT-a je uzimanje manjih doza na početku terapije te postepeno povećanje doze. Sistemne nuspojave su rijetke zbog slabe apsorpcije samog lijeka, ali kod visokih doza mogući je porast jetrenih enzima. Tad treba razmotriti smanjenje doze ili obustavu primjene lijeka. U monoterapiji ne uzrokuje hipoglikemije već u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom (24).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su upalne bolesti crijeva, ulkusi debelog crijeva, ileus, subileus, hernije, spastični kolon, teško oštećenje bubrežne funkcije ( $eGFR < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), ciroza jetre, trudnoća, dojenje te dob mlađa od 18 godina (16, 18).

**Prednosti i nedostaci.** Prednosti akarboze su rijetke hipoglikemije i neutralan učinak na tjelesnu težinu. Nadalje, može se kombinirati s bilo kojim drugim hipoglikemikom, a dozu ne treba prilagođavati dobi bolesnika. Nedostatak su učestale GIT te slabiji hipoglikemijski učinak u odnosu na neke druge hipoglikemike (25).

**Primjena.** Akarboza je indicirana za liječenje DMT2 kao monoterapija ako osoba ne podnosi metformin ili joj je metformin kontraindiciran. Zbog ograničenog učinka u monoterapiji, preporučuje se kombiniranje s drugim hipoglikemicima, a moguća je kombinacija s bilo kojim oralnim hipoglikemikom i inzulinom.

Terapija akarbozom započinje se manjim dozama koje se postepeno povećavaju kako bi se smanjile GIT. Početna doza iznosi 25-50 mg/dan, a povećava se svakih 1-2 tjedna za 25 mg. Optimalni dnevni unos je 3x50 mg, a unosom iznad toga povećava se učestalost

GIT. Akarboza se uzima neposredno prije jela koje sadrži složene ugljikohidrate ili se sažvače s prvim zalogajima obroka (18).

### 7.3.6. LIJEKOVI NA BAZI INKRETINA

Lijekovi na bazi inkretina su  $\beta$ -citotropni, glukoza-ovisni lijekovi. Djeluju na inkretinske hormone i njihove regulatore koji imaju značajan učinak u glukoregulaciji. Postoje inhibitori enzima DPP-4 koji se primjenjuju peroralno te analozi GLP-1 receptora koji se primjenjuju parenteralno (13).

#### 7.3.6.1. INHIBITORI ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4)

**Predstavnici.** Inhibitori enzima DPP-4 su oralni hipoglikemici čije se djelovanje temelji na inkretinskom učinku. U RH nalaze se na dopunskoj listi lijekova, a predstavnici su sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin, alogliptin i linagliptin (18).

**Djelovanje.** Mehanizam djelovanja DPP-4 inhibitora temelji se na inhibiciji enzima dipeptidil-peptidaze 4 koji u fiziološkim uvjetima razgrađuje endogene inkretinske hormone GLP-1 i GIP. Inhibicijom enzima DPP-4 dolazi do prestanka razgradnje hormona GLP-1 i GIP što će posljedično dovesti do povećanog otpuštanja inzulina, a smanjenog lučenja glukagona. Za taj učinak potrebna je glukoza iz obroka na čiji se poticaj endogeni inkretini luče. Obzirom da je učinak DPP-4 inhibitora ovisan o glukozi, hipoglikemije su iznimno rijetke, uglavnom u kombinaciji s drugim lijekovima (26).

**Nuspojave.** Inhibitori enzima DPP-4 su dobro podnošljivi lijekovi. Moguće su GIT, ali ne češće nego prilikom primjene placeba. Povremeno se javljaju nazofaringitis, glavobolja, artralgijske i urinarne infekcije. Poremećaj jetrene funkcije može pratiti visoke doze lijekova, a ukidanjem terapije jetrena funkcija vraća se u normalu (5, 16).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su dob < 18 godina, trudnoća, DMT1 te vildagliptin u oštećenju jetrene funkcije. Potrebna je prilagodba doze kod oštećene bubrežne funkcije ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) kod svih predstavnika osim linagliptina te oprez kod preboljelog pankreatitisa ili povišenog rizika za pankreatitis (16, 18).

**Prednosti i nedostaci.** Prednost DPP-4 inhibitora je njihova dobra podnošljivost s malim rizikom od izazivanja hipoglikemije. Nadalje, imaju neutralan učinak na tjelesnu masu i mogu se kombinirati s ostalim antidijabeticima. Nedostaci DPP-4 inhibitora su što nisu dugo na tržištu, stoga studije o njihovim dugoročnim učincima nisu još završene te što se moraju nadoplačivati (5, 18).

**Primjena.** Indikacija za primjenu DPP-4 inhibitora je liječenje DM2 kao monoterapija u osoba kojima je metformin kontraindiciran ili ga ne podnose. Mogu se kombinirati s ostalim oralnim hipoglikemicima i inzulinom. U RH svi propisani lijekovi iz skupine nalaze se i u fiksnoj kombinaciji s metforminom, dok je alogliptin dostupan i u fiksnoj kombinaciji s pioglitazonom (16, 18).

Inhibitori enzima DPP-4 uzimaju se 1-2 x/dan neovisno o konzumaciji hrane. Dozu je potrebno prilagoditi kod oštećene bubrežne funkcije (eGFR < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), osim u slučaju linagliptina (18).

#### 7.3.6.2. AGONISTI GLP-1 RECEPTORA (GLP-1-RA)

**Predstavnici.** Agonisti GLP-1 receptora (inkretinski mimetici) su lijekovi čije se djelovanje temelji na inkretinskom učinku, a primjenjuju se subkutanom injekcijama. Unatoč parenteralnoj primjeni, Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) ih je u svojoj ATK klasifikaciji (anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova) svrstala u oralne, ne-inzulinske lijekove. Kratkodjelujući predstavnici skupine su eksenatid i liksisenatid, a dugodjelujući predstavnici su eksenatid produljenog oslobađanja (LAR), liraglutid, albiglutid i dulaglutid. U RH na tržištu su eksenatid, eksenatid LAR, liraglutid, liksisenatid i dulaglutid (18, 27).

**Djelovanje.** Agonisti GLP-1 receptora svoj učinak ostvaruju vežući se za GLP-1 receptore te potiču učinke istovjetne fiziološkom GLP-1. Posljedično, u prisutnosti glukoze dolazi do povećanog lučenja inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače te smanjenog lučenja glukagona iz  $\alpha$ -stanica, što pridonosi poboljšanoj regulaciji glikemije. Zbog učinka ovisnog o glukozi, hipoglikemije uzrokovane ovom skupinom lijekova su rijetke. Agonisti GLP-1 receptora imaju

drugačiju molekularnu strukturu u usporedbi s endogenim GLP-1 stoga ne podliježu razgradnji putem enzima DPP-4. Zato je njihova koncentracija prilikom terapije i do 8x veća u odnosu na endogeni GLP-1, a učinak dugotrajniji (5, 27). Neki od GLP-1-RA ostvaruju učinak i u želucu gdje smanjuju motilitet, ali i u centru za glad, smanjujući apetit, stoga mogu dovesti do gubitka na tjelesnoj težini (18).

**Nuspojave.** Najčešći neželjeni učinak inkretinskih mimetika su GIT poput mučnine, proljeva i povraćanja. Gastrointestinalne tegobe se javljaju uglavnom na početku liječenja te su prolazne, a dozu treba povisivati postepeno kako bi se eventualno prevenirale. Zabilježeni su slučajevi glavobolja, nazofaringitisa i pankreatitisa. Moguće su kožne reakcije na mjestu subkutane primjene. Hipoglikemije su rijetke, uglavnom uz kombiniranu terapiju s drugim antidijabeticima (16, 18).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su dob < 18 godina, trudnoća, dojenje, upalna bolest crijeva, gastropareza, DMT1, DMT2 s oštećenim  $\beta$ -stanicama koje zahtijeva liječenje inzulinskim pripravcima, teško oštećenje bubrežne funkcije ( $eGFR < 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) te dijabetička ketoacidoza (16, 18).

**Prednosti i nedostaci.** Prednost GLP-1-RA je uspješna regulacija glukoze u krvi bez izazivanja hipoglikemije. Od ekstrapankreatičnih učinaka ističe se smanjenje tjelesne težine što je osobito korisno u oboljelih s visokim stupnjem pretilosti. Također, smanjuju arterijski tlak, poboljšavaju lipidni profil i dovode do pada albuminurije (27). Nedostaci GLP-1-RA su subkutana primjena te viša cijena u odnosu na ostale antidijabetike (18).

**Primjena.** Agonisti GLP-1 receptora primjenjuju se kod osobito pretilih bolesnika s  $ITM > 35$  kg/m<sup>2</sup> (indeks tjelesne mase) kod kojih osnovni principi liječenja, dvojna ili trojna oralna terapija, odnosno inzulin, nisu doveli do zadovoljavajuće razine glikemije. Kombiniraju se u dvojnjoj ili trojnoj kombinaciji s metforminom, TZD, SU i inzulinom (16, 18).

Apliciraju se subkutano putem penova u bedro, trbuh ili nadlakticu. U svrhu smanjenja nuspojava, terapija se započinje manjim dozama koje se postepeno povećavaju. Kratkodjelujući predstavnici primjenjuju se sat vremena prije obroka, jednom ili dva put na



dan. Dugodjelujući predstavnici se primjenjuju neovisno o obroku, jednom na dan ili tjedan (5, 18).

### 7.3.7. SGLT2 INHIBITORI

**Predstavnici.** Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 su najnovija skupina oralnih hipoglikemika koja svoje učinke vrši neovisno o inzulinu. U RH dostupni predstavnici ove skupine su dapagliflozin i empagliflozin (18).

**Djelovanje.** Mehanizam djelovanja SGLT2 inhibitora temelji se na inhibiciji SGLT2 proteina koji se nalaze u proksimalnom tubulu bubrega i odgovorni su za reapsorpciju više od 90% prethodno filtrirane glukoze. Inhibicijom SGLT2 smanjuje se reapsorpcija glukoze, odnosno povećava se njezino izlučivanje urinom. Posljedično, dolazi do smanjenja koncentracije glukoze u plazmi (28). Prilikom terapije, dnevno se urinom izluči oko 70 g glukoze, a to dovodi do gubitka energije od oko 280 Kcal/dan i do gubitka tjelesne težine od oko 2 kg. Uslijed pojačane diureze, snižavaju se i sistolički i dijastolički krvni tlak oko 2-4/1-2 mm/Hg. Imaju povoljan učinak na kardiovaskularna zbivanja, a rijetko izazivaju hipoglikemiju. Učinak SGLT2 inhibitora ne ovisi o inzulinu i funkcioniranju  $\beta$ - stanica, stoga se primjenjuju u svim fazama šećerne bolesti (5, 18).

**Nuspojave.** Najčešći neželjeni učinci SGLT2 inhibitora su genitalne infekcije poput vulvovaginalne kandidijaze i balanitisa te infekcije mokraćnog sustava. Uslijed osmotske diureze mogu se pojaviti hipotenzija, ortostatska hipotenzija i dehidracija, a česte su poliurija i polakisurija. Mogući je reverzibilan porast kreatinina, porast hematokrita i poremećaj lipidnog profila. Dijabetička ketoacidoza, prijelomi kosti uslijed povećanog izlučivanja kalcija i amputacije okrajina kao posljedica primjene SGLT2 inhibitora su još uvijek predmetom istraživanja (5, 28).

**Kontraindikacije.** Kontraindikacije za primjenu su DMT1, trudnoća, dojenje, dob > 75 godina i oštećenje bubrežne funkcije ( $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), a za primjenu empagliflozina i teško oštećenje jetre (18).

**Prednosti i nedostaci.** Prednosti SGLT2 inhibitora su što djeluju neovisno o inzulinu, imaju nizak rizik od hipoglikemija, povoljan učinak na kardiovaskularna zbivanja, dovode do smanjenja tjelesne mase i što snižavaju krvni tlak. Moguće ih je kombinirati s većinom drugih antidijabetika. Nedostaci su brojne nuspojave i što nisu dugo na tržištu pa se za neke od nuspojava još uvijek ne može sa sigurnošću potvrditi uzročno-posljedična povezanost. Također, imaju višu cijenu u odnosu na ostale hipoglikemike (18).

**Primjena.** Indikacija za primjenu SGLT2 inhibitora je liječenje DMT2 kod starijih od 18 godina i s ITM > 27. Primjenjuju se kao monoterapija u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacije za metformin, a moguće su kombinacije sa svim ostalim lijekovima za DMT2. Iznimka je primjena dapagliflozina s pioglitazonom zbog još u potpunosti neistražene mogućnosti uzrokovanja raka mokraćnog mjehura. U RH postoje fiksne kombinacije metformina s empagliflozinom i metformina s dapagliflozinom. Potreban je oprez kod kombinacije SGLT2 inhibitora sa SU i inzulinima zbog moguće hipoglikemije.

Prije početka primjene potrebno je odrediti bubrežnu funkciju, a nakon početka terapije određivati ju barem jednom godišnje. Uzimaju se peroralno, jednom dnevnom, neovisno o obroku (18).

#### 7.4. INZULIN

Inzulin je najučinkovitiji oblik terapije DMT2, a potrebno ga je uvesti:

- kad se kombinacijom osnovnih principa liječenja i oralnih, ne-inzulinskih hipoglikemika ne uspijeva postići ciljani glikemija
- u oboljelih s prisutnim simptomima i s vrijednosti HbA1c > 10%
- u oboljelih koji zbog jetrenog i/ili bubrežnog oštećenja imaju kontraindikaciju za oralne, ne-inzulinske hipoglikemike
- u teško akutno oboljelih i/ili hospitaliziranih osoba s DMT2 (5).

Inzulini se dijele na prandijalne, bazalne te inzulinske pripravke bifazičnog djelovanja. Prandijalni uključuju brzodjelujuće humane i ultrabrzodjelujuće inzulinske analoge, bazalni uključuju srednjedugodjelujuće humane i dugodjelujuće inzulinske analoge,

a pripravci s bifazičnim djelovanjem su predmiješani humani inzulini i analozi. Primjenjuju se subkutano, samo iznimno intravenski, a u terapiju DMT2 uvode se postepeno. Najprije se kombiniraju s prethodnom oralnom terapijom, a naposljetku, u slučaju potrebe, dolazi do intenziviranja inzulinske terapije. Primjeni inzulina prethodi detaljna edukacija bolesnika, a potrebno je individualno odrediti dozu za svakog oboljelog (18).

## 7.5. SMJERNICE ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Liječenje DMT2 podrazumijeva sveobuhvatnu skrb za oboljelog te obuhvaća regulaciju glikemije, liječenje prekomjerne tjelesne težine, arterijske hipertenzije i dislipidemije. Provodi se po principima kombinirane (intenzivirane) terapije koja je zamijenila zastarjeli tradicionalni stupnjeviti pristup. Intenzivirana terapija razlikuje se od stupnjevitog pristupa po tome što se iste metode liječenja uvode puno ranije u terapiju, a to pridonosi boljoj regulaciji glikemije i posljedično manjoj učestalosti komplikacija šećerne bolesti tipa 2. Nadalje, u kombiniranom pristupu lijekovi se daju u submaksimalnim dozama što pridonosi manjem broju nuspojava, a to je također prednost u odnosu na stupnjeviti pristup u kojem se daju maksimalne preporučene doze (18, 29).

### **Vrijednost HbA1c < 9% prilikom uspostave dijagnoze DMT2.**

ADA i EASD su usuglasile pristup liječenju DMT2, a ista načela vrijede i u hrvatskim smjernicama. Uspostavom dijagnoze DMT2, individualno se pristupa pacijentu te se ordiniraju temeljni principi liječenja i metformin ako oboljeli za njega nema kontraindikaciju. Metformin je zlatni standard liječenja DMT2 zbog svoje učinkovitosti, sigurnosti, niske cijene, povoljnog učinka na tjelesnu težinu i smanjenja rizika od KV (kardiovaskularnih) incidenata. Ukoliko se metformin loše podnosi, utoliko se preporučuje metformin u formulaciji s produljenim oslobađanjem. Ako se unatoč tome metformin i dalje ne podnosi ili je kontraindiciran, ordinira se neki od drugih oralnih ili ostalih neinzulinskih hipoglikemika. Odabir lijeka u tom slučaju vrši se individualno za danog pacijenta, a izbor se vrši između

DPP-4 inhibitora, GLP-1-RA, SGLT2 inhibitora, inhibitora  $\alpha$ -glukozidaze, derivata SU, glinida i TZD. Prilikom odabira lijeka u obzir se uzimaju potencijalne koristi i štetnosti (5, 18).

Ako se prilikom 3 mjeseca monoterapije ne postigne odgovarajuća glikemija, potrebno je uvesti dvojni terapiju, odnosno dodati još jedan lijek. Odabire se između derivata SU, TZD, DPP-4 inhibitora, SGLT2 inhibitora, GLP-1-RA i bazalnog inzulina, a ovisno o svojstvima lijeka i o samom pacijentu (30). U oboljelih s prekomjernom tjelesnom težinom prednost imaju SGLT2 inhibitori i GLP-1-RA zbog dokazanog učinka na smanjenje tjelesne težine. Oboljelima s KV bolestima prednost u terapiji treba dati lijekovima s dokazanim protektivnim učinkom na KV incidente, a to su empagliflozin i liraglutid (18).

Ako se prilikom 3 mjeseca dvojne terapije ne postigne odgovarajuća glikemija, može se uvesti trojna terapija, odnosno treći lijek uz metformin i neki od lijekova iz skupine dvojne terapije. Moguće kombinacije prikazane su u tablici 2 po stupcima (18).

Tablica 2. Kombinacije lijekova za liječenje DMT2 po stupcima.

Monoterapija	metformin					
	+					
Dvojna terapija	SU	TZD	DPP-4-i	SGLT2-i	inzulin (baz.)	GLP-1-RA
	↓	↓	↓ +	↓	↓	↓
Trojna terapija	TZD	SU	SU	SU	TZD	SU
	DPP-4-i	DPP-4-i	TZD	TZD	DPP-4-i	TZD
	SGLT2-i	SGLT2-i	SGLT2-i	DPP-4-i	SGLT2-i	inzulin
	GLP-1-RA	GLP-1-RA	inzulin	inzulin	GLP-1-RA	
	inzulin	inzulin				

Što je veći broj lijekova istovremeno u uporabi, to je veći rizik od njihovih interakcija i nuspojava, cijena je viša, a suradljivost pacijenata je manja (5, 30). Prednost treba dati fiksnim kombinacijama lijekova kako bi se poboljšala suradljivost oboljelog (18).

Ako monoterapija, dvojna terapija ili trojna terapija, uključujući i bazalni inzulin, nisu dovele do ciljanih vrijednosti glikemije, preporučuje se uvesti ili promijeniti postojeću inzulinsku terapiju. Može se uključiti bazalni inzulin, bazalni inzulin uz jednu ili dvije doze prandijalnog inzulina, predmiješani inzulin ili intenzivirana inzulinska terapija. Terapija metforminom se zadržava, osim u slučajevima loše podnošljivosti ili kontraindikacija (18). Optimalno je započeti inzulinsku terapiju po principu *bazal-oral* sheme što uključuje jednu injekciju bazalnog inzulina na dan uz zadržavanje prethodno ordiniranog hipoglikemika. Intenziviranje se može vršiti po principu *bazal-plus* sheme što uključuje dodavanje brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok u danu umjesto jednog od oralnih lijekova ili kao dodatak *bazal-oral* shemi. Nadalje, intenziviranje terapije može se postići primjenom predmiješanih inzulina dva put dnevno, ali i kombinacijom bazalnog inzulina s GLP-1-RA. Ako navedeni postupci ne dovedu do zadovoljavajuće glikemije, preostaje opcija *bazal-bolus* sheme što uključuje bazalni inzulin i boluse brzodjelujućeg inzulina prije obroka. U svrhu smanjenja doze inzulina koja se daje u *bazal-bolus* shemi, mogu se dodati niske doze TZD ili SGLT2 inhibitora, uz vođenje računa o potencijalnim nuspojavama (5, 31).

### **Vrijednost HbA1c > 9% prilikom uspostave dijagnoze DMT2.**

Liječenje DMT2 kod oboljelih kojima je prilikom dijagnosticiranja bolesti vrijednost glikiranog hemoglobina bila veća od 9% uključuje temeljne principe liječenja te dvojni ili trojnu terapiju. Inzulinska terapija preporučuje se uvesti ako je glukoza u plazmi (GUP)  $\geq 16.7$  mmol/L, HbA1c  $\geq 10\%$ , ako su prisutni znakovi katabolizma i izraženi simptomi hiperglikemije (18).

## 8. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest tipa 2 je najčešća metabolička bolest čija prevalencija raste iz dana u dan. Sve veći broj oboljelih potaknuo je razvoj brojnih skupina oralnih hipoglikemika s različitim mehanizmima djelovanja. Svakom oboljelom treba pristupiti sveobuhvatno i individualno prilikom odabira odgovarajuće terapije, vodeći računa o njegovim komorbiditetima, trajanju bolesti, očekivanom trajanju života i dobi bolesnika, a uz to, strogo poštujući indikacije i kontraindikacije za primjenu odabranog lijeka. Terapiju je potrebno revidirati nekoliko puta godišnje te u slučaju nepostizanja ciljanih vrijednosti glikemije promijeniti odabrani ili dodati novi lijek. Cilj liječenja je uspješnom regulacijom glikemije izbjeći potencijalna oštećenja organa i nastanak kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dragici Soldo Jureša, dr. med. na vodstvu, pomoći i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Svojoj dragoj obitelji i bližnjima zahvaljujem na podršci i vjeri u moj uspjeh.

## 10. LITERATURA

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
2. Poljičanin T, Kolarić V. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2015 [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 26.02.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/04/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2015.-godinu.pdf>
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
4. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1244-1264.
5. 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.
6. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114-123.
7. Gamulin S, Dusper B. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur., ur. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 194-202.
8. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-2556.
9. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151-156.
10. Guyton AC, Hall JE. Inzulin, glukagon i šećerna bolest. U: Kukulja Taradi S, Andreis I, ur. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 939-954.
11. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA*. 2002;287(3):360-372.
12. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297:127-36.



13. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med.* 2010;123(Suppl 3):S28-37.
14. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curren Diab Reports.* 2006;6(3):194-201.
15. Wright EM. Renal Na (+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280(1):F10-8.
16. Matthaehi S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, i sur. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 Diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(9):522-57.
17. Bryan J, Crane A, Vila-Carri les WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des.* 2005;11:2699-716.
18. Smirčić Duvnjak L, Altabas V, Baretić M, Bakula M, Canecki Varžić S, Fabris-Vitković D, i sur. Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2 Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ. [pristupljeno 20.5.2019.]. Dostupno na: [www.hded.com.hr/files/smjernice-za-dm-hded.pdf](http://www.hded.com.hr/files/smjernice-za-dm-hded.pdf).
19. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2004;64(12):1339-58.
20. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333-1346.
21. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-9.
22. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106-18.
23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA i sur. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
24. Lebovitz HE. Alpha glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev.* 1998; 6:132-45.

25. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care*. 2005; 28(1):154-63.
26. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabet Obes Metab*. 2011;13:7-18.
27. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(3):109-134.
28. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:495-502.
29. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1345-1355.
30. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
31. 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(1):140-9.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.12.1994. godine u Varaždinu. Pohađala sam VI. osnovnu školu u Varaždinu koju sam završila 2009. godine kao najbolja učenica generacije. Prvu gimnaziju Varaždin, opći smjer, završila sam 2013. godine s odličnim uspjehom. Od akademske godine 2013./2014. studentica sam Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom osnovne i srednje škole aktivno sam trenirala atletiku te osvojila brojne medalje na državnim natjecanjima. Na Sveučilišnom prvenstvu grada Zagreba i Državnom sveučilišnom prvenstvu 2014. godine, kao članica Atletske sekcije Medicinskog fakulteta, osvojila sam jednu zlatnu, dvije srebrne i jednu brončanu medalju. U srpnju 2017. godine sudjelovala sam u Ljetnoj školi hitne medicine (engl. *Emergency Medicine Summer School*) pod organizacijom EMSA Macedonia, održanoj u Ohridu. U ožujku 2019. godine, prisustvovala sam internacionalnom simpoziju „*Global Surgery Croatia Symposium*“ održanom u Zagrebu. Također, bila sam polaznica 6. StEPP Trauma edukacije u svibnju 2019. godine u Zagrebu. Europsku računalnu diplomu (ECDL) kao potvrdu informatičke pismenosti stekla sam 2010. godine. Od stranih jezika govorim aktivno engleski i pasivno njemački.