Značaj kombinirane terapije u liječenju šećerne bolesti tipa 2

Antal, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:293790

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Antal

Značaj kombinirane terapije u liječenju šećerne bolesti tipa 2

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

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 prim. dr. sc. Spomenke Ljubić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KRATICA

ACT NOW studija – *Actos Now for Prevention of Diabetes study*

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

AGI – inhibitor alfa-glukozidaza (*engl. alpha glucosidase inhibitor*)

ATP – adenozin-trifosfat

CYP2C8 – citokrom P4502C8 (engl. *Cytochrome P450, Family 2, Subfamily C, Polypeptide 8*)

DMT1– šećerna bolesti tipa 1 (*engl. DMT1, diabetes mellitus type 1*)

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

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl. DNA, deoxyribonucleic acid*)

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

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

DREAM studija – *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*

EADS – *European Association for the Study of Diabetes*

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

FFA – slobodne masne kiseline (*engl. FFA, free fatty acids*)

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

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

GLP-1-ra – agonisti GLP-1-receptora (*engl. GLP-1 receptor agonists*)

HbA_{1c} – hemoglobin A_{1c} (glikirani hemoglobin)

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

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IDF – Međunarodna dijabetička udruga (*engl. Interntional Diabetes Federation*)

IFG – poremećaj tolerancije glukoze natašte (*engl. IFG, impaired fasting glucose*)

IgG – imunoglobulin G

IGT – poremećaj tolerancije glukoze (*engl. IGT, impaired glucose tolerance*)

IL-6 – interleukin-6

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

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (*engl. mRNA, messenger ribonucleic acid*)

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

NPH inzulin – neutralni protamin Hagedorn inzulin

OAD – oralni antidijabetik (hipoglikemik) (*engl. OAD, oral antidiabetic drug*)

PAI-1 – inhibitor plazminogen aktivatora-1 (*engl. PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1*)

PPARγ – peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gamma (*engl. peroxysome proliferator-activated receptor gamma*)

ROS – slobodni radikali kisika (*engl. ROS, reactive oxygen species*)

SGLT1 – natrij-glukoza suprijenosnik 1 (*engl. SGLT1, sodium-glucose contransporter 1*)

SGLT2 – natrij-glukoza suprijenosnik 2 (*engl. SGLT2, sodium-glucose contransporter 2*)

SU – sulfonilureja

TCF7L2 – transkripcijski faktor TCF7L2 (*engl. TCF7L2, transcription factor 7-like 2 gene*)

TNF α – čimbenik tumorske nekroza alfa (*engl. TNF-α, tumor necrosis factor alpha*)

TZD – tiazolidindioni

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD…….……..…….. 1

4. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI ……....……. 3

5. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2…….…….……..... 4

5.1. INZULINSKA REZISTENCIJA……..... 5

5.1.1. Jetra……..... 5

5.1.2. Skeletni mišići……..... 5

5.1.3. Masno tkivo……..... 6

5.1.4. Gastrointestinalni sustav…….……... 6

5.1.5. α-stanice gušterače……..... 6

5.1.6. Bubrezi……..... 7

5.1.7. Mozak……..…... 7

5.2. PATOGENEZA PROPADANJA β-STANICA GUŠTERAČE……..... 7

5.2.1. Starija dob……..……. 7

5.2.2. Genetsko nasljeđe……..……. 7

5.2.3. Inzulinska rezistencija……..……... 8

5.2.4. Lipotoksičnost……..……... 8

5.2.5. Glukotoksičnost……..……. 8

5.2.6. Nakupljanje amiloida……..……... 8

5.3. NASLJEĐE……..……... 8

6. KRITERIJI ZA DIJAGNOZU……...……. 9

7. CILJEVI U REGULACIJI GLIKEMIJE……..…... 11

8. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2……. 13

8.1. NEMEDIKAMENTNO LIJEČENJE…….. 13

8.2. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE……. 13

8.2.1. SKUPINE LIJEKOVA ZA LIJEČENJE DMT2……... 14

8.2.1.1. Derivati sulfonilureje…….. 14

8.2.1.2. Analozi sulfonilureje (glinidi)…….. 15

8.2.1.3. Bigvanidi……..... 16

8.2.1.4. Tiazolidindioni…… 17

8.2.1.5. Lijekovi na bazi inkretina……... 19

8.2.1.5.1. Inkretinski mimetici……..... 19

8.2.1.5.2. Inhibitori DDP-4…….. 20

8.2.1.6. Inhibitori α-glukozidaza……..... 21

8.2.1.7. SGLT-2 inhibitori……... 22

8.2.1.8. Inzulini……..... 23

8.2.2. TRADICIONALNI STUPNJEVITI PRISTUP……..... 26

8.2.3. KOMBINIRANA TERAPIJA……..... 26

8.2.4. ZNAČAJ KOMBINIRANE (INTENZIVIRANE) TERAPIJE……..... 28

8.2.5. ZAJEDNIČKE PREPORUKE *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION I EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD)*..... 29

9. ZAKLJUČAK…….. 31

10. ZAHVALE…….. 32

11. LITERATURA…….. 33

12. ŽIVOTOPIS……..... 41

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Značaj kombinirane terapije u liječenju šećerne bolesti tipa 2
AUTOR: Ivana Antal

Velik izazov današnjeg čovječanstva je borba sa šećernom bolešću. Broj bolesnika iz dana u dan sve više raste. Četiri su osnovna oblika šećerne bolesti: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, gestacijska šećerna bolest i ostali posebni tipovi šećerne bolesti. Procijenjeno je da u Republici Hrvatskoj oko 400 000 ljudi ima šećernu bolest. Među oboljelima od šećerne bolesti oko 90 % bolesnika ima šećernu bolest tipa 2. U njezinom nastanku ulogu imaju genetički i vanjski čimbenici. Glavni uzroci su povećana inzulinska rezistencija koja je povezana s pretilošću i poremećeno lučenja inzulina iz gušterače. Rezistencija na djelovanje inzulina najviše se očituje u jetri i skeletnim mišićima. U šećernoj bolesti tipa 2 povećana je endogena proizvodnja glukoze uslijed inzulinske rezistencije. Smanjen je unos i iskorištavanje glukoze u skeletnim mišićima. Slobodne masne kiseline doprinose inzulinskoj rezistenciji, glukoneogenezi u jetri i oštećenju β-stanica. U šećernoj bolesti tipa 2 smanjen je inkretinski učinak, povišena je razina glukagona i povećana reapsorpcija glukoze u bubrezima. Na propadanje β-stanica utječu starija životna dob, varijanta gena za transkripcijski faktor TCF7L2, lipotoksičnost, glukotoksičnost i nakupljanje depozita amiloida. Važno je uspješno liječiti šećernu bolesti tipa 2 jer je dokazano da postizanje ciljnih vrijednosti glikemije smanjuje razvoj komplikacija šećerne bolesti, osobito mikrovaskularnih komplikacija. Kombinirana terapija predstavlja bolji pristup od tradicionalnog stupnjevitog pristupa u liječenju. Skupinu lijekova koja se koristi u liječenju šećerne bolesti tipa 2 čine: derivati i analozi sulfonilureje, bigvanidi, tiazolidindioni, inkretinski mimetici, inhibitori dipeptidil-peptidaze-4, inhibitori α-glukozidaza, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 te inzulinski pripravci. Preporuča se postizanje vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA_{1c}) manje od 7 %, no optimalno bi bilo postići vrijednosti manje od 6.5 %. Ukoliko se od trenutka dijagnosticiranja bolesti počne s intenziviranim pristupom, ishod će biti povoljniji. Osim toga, bitno je primijeniti i individualizirani pristup bolesniku prilikom odabira terapije kako bi se postigla bolja kontrola glikemije uz što manje popratnih štetnih učinaka.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tipa 2, inzulinska rezistencija, mikrovaskularne komplikacije, liječenje šećerne bolesti, kombinirana terapija

2. SUMMARY

TITLE: Effect of combination therapy in treatment of type 2 diabetes mellitus

AUTHOR: Ivana Antal

The struggle with diabetes mellitus is a huge challenge for today's mankind. The number of patients is growing daily. There are four basic forms of diabetes: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes and other specific types of diabetes. It is estimated that in Croatia about 400 000 people have diabetes. Among those suffering from diabetes about 90 % are patients with type 2 diabetes mellitus. Genetic and external factors play a role in its development. Main causes are increased insulin resistance associated with obesity and impaired insulin secretion from the pancreas. Insulin resistance is mostly manifested in the liver and skeletal muscles. In type 2 diabetes mellitus increased endogenous glucose production is due to insulin resistance, whereas decreased intake and glucose utilization are present in skeletal muscles. Free fatty acids contribute to insulin resistance, gluconeogenesis in the liver and damage of β-cells. In type 2 diabetes mellitus the incretin effect is reduced, levels of glucagon are elevated and glucose reabsorption is increased in the kidneys. Decline of β-cells is affected by older age, a variant of the gene for the transcription factor TCF7L2, lipotoxicity, glucotoxicity and accumulation of amyloid deposits. Successful treatment of type 2 diabetes mellitus is important, because it is proven that achieving of the target value of blood glucose reduces developing of diabetes complications, especially microvascular complications. Combination therapy is a better approach than the traditional stepwise treatment approach. Drug groups used for the management of type 2 diabetes mellitus are: sulfonylurea derivatives and analogs, biguanides, thiazolidinediones, incretin mimetics, inhibitors of dipeptidyl peptidase-4, α-glucosidase inhibitors, inhibitors of sodium glucose co-transporter 2 and insulin preparations. It is recommended to achieve the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) less than 7 %, whereas the optimal value of HbA_{1c} is less than 6.5 %. If started with the intensified approach, along with diagnosing diabetes mellitus, the outcome will be much more favorable. Besides, it is important to apply an individualized therapy approach for a patient in order to achieve better glycaemia control as less adverse side effects as possible.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, insulin resistance, microvascular complication, treatment of diabetes mellitus, combination therapy

3. UVOD

Šećerna bolest je kronični poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina uzrokovan poremećajima u lučenju i/ili djelovanju inzulina s posljedičnom hiperglikemijom. Dugotrajna hiperglikemija dovodi do kroničnih komplikacija šećerne bolesti koje se očituju oštećenjima i disfunkcijom organa, a osobito su zahvaćeni bubrezi, oči, živci, srce i krvne žile. Prema klasifikaciji koju je objavilo Američko udruženje za šećernu bolest (*engl. ADA, American Diabetes Association*) šećerna bolest se javlja u četiri osnovna oblika koji se razlikuju prema svojoj etiologiji, liječenju i prognozi (*tablica 1*).

Tablica 1. Etiološka klasifikacija šećerne bolesti. Prema: *American Diabetes Association* 2014.

1. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 1 (uništene β-stanice gušterače – apsolutni manjak inzulina)
a) autoimunosni poremećaj
b) idiopatski
2. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2 (može se kretati od predominantno inzulinske rezistencije s relativnim manjkom inzulina do predominantnog poremećaja u lučenju inzulina s inzulinskom rezistencijom)
3. OSTALI POSEBNI TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI
a) genetički poremećaji β-stanica (MODY[1] 1,2,3,4,6,7; mitohondrijska DNA)
b) genetički poremećaji u djelovanju inzulina (tip A inzulinske rezistencije, leprehaunizam)
c) bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, pankreatektomija, neoplazma, cistična fibroza)
d) endokrinopatije (akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, feokromocitom)
e) šećerna bolest izazvana lijekovima (glukokortikoidi, β-adrenergički agonisti)
f) infekcije (kongenitalna rubeola, citomegalovirus)
g) rijetki oblici šećerne bolesti imunološki posredovani (sindrom stiff-man)
h) ostali genetski sindromi povezani sa šećernom bolešću (sindromi: Down, Klinefelter, Turner)
4. GESTACIJSKA ŠEĆERNA BOLEST

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

Najučestaliji oblik šećerne bolesti je šećerna bolest tipa 2 (*engl. DMT2, diabetes mellitus type 2*) i javlja se u 90 % - 95 % bolesnika. Temeljni poremećaji u DMT2 su inzulinska rezistencija i poremećeno lučenje inzulina. S pravom se govori o pandemiji šećerne bolesti jer broj bolesnika u svijetu dramatično raste zbog starenja populacije, urbanizacije i promjene životnog stila. Porast broja osoba s DMT2 povezan je s porastom pretilosti. Tako ova bolest postaje jedan od glavnih izazova za javno zdravstvo u svim zemljama. Tradicionalno se smatra da je DMT2 metabolički poremećaj koji zahvaća stariju populaciju, no danas se bolest sve više javlja i među mlađom dobnom skupinom. Uzrok tako velikom broju bolesnika leži u složenom međudjelovanju genetičke i epigenetičke

predispozicije pojedinca s okolišnim i socijalnim čimbenicima koji određuju ponašanje. Čimbenici rizika za razvoj DMT2 na koje ne možemo utjecati su: dob, spol, pripadnost etničkoj skupini, obiteljska anamneza bolesti, anamneza o gestacijskoj šećernoj bolesti. Čimbenici rizika koji se mogu mijenjati i nužno ih je prevenirati kako bi se izbjegao razvoj DMT2 su: prekomjerna tjelesna masa ili pretilost, tjelesna neaktivnost, sjedilački način života, nezdrava prehrana, pušenje, abnormalni nalazi masnoća u krvi (povišeni trigliceridi, snižen HDL kolesterol, povišen LDL kolesterol), povišen krvni tlak, unutarnji okoliš tijekom intrauterinog razvoja, poremećaj tolerancije glukoze (*engl. IGT, impaired glucose tolerance*), poremećaj tolerancije glukoze natašte (*engl. IFG, impaired fasting glucose*). Unatoč postojanju strogih kliničkih smjernica i novijih lijekova za liječenje DMT2, oko 60 % bolesnika ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije (Del Prato et al. 2005). Važno je što prije postići i održati dobru kontrolu bolesti kako bi se smanjio rizik od razvoja kroničnih komplikacija koji su glavni uzrok smrti oboljelih od šećerne bolesti (Chen et al. 2012, American Diabetes Association 2014).

4. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI

Svijet

Procijenjeno je da u svijetu 415 milijuna ljudi u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću. Prema podacima Međunarodne dijabetičke udruge (*engl. IDF, International Diabetes Federation*) procjena prevalencije iznosi 8.8 %. Polovica oboljelih se ne liječi jer nema postavljenu dijagnozu. Od posljedica šećerne bolesti u svijetu umire gotovo 5 milijuna ljudi godišnje.

Europa

U Europi je 60 milijuna oboljelih od šećerne bolesti i prevalencija iznosi 9.1 %. Zbog posljedica bolesti godišnje umire 620 000 bolesnika. U europskoj regiji prevalencija je najveća u Turskoj i zemljama istočne Europe.

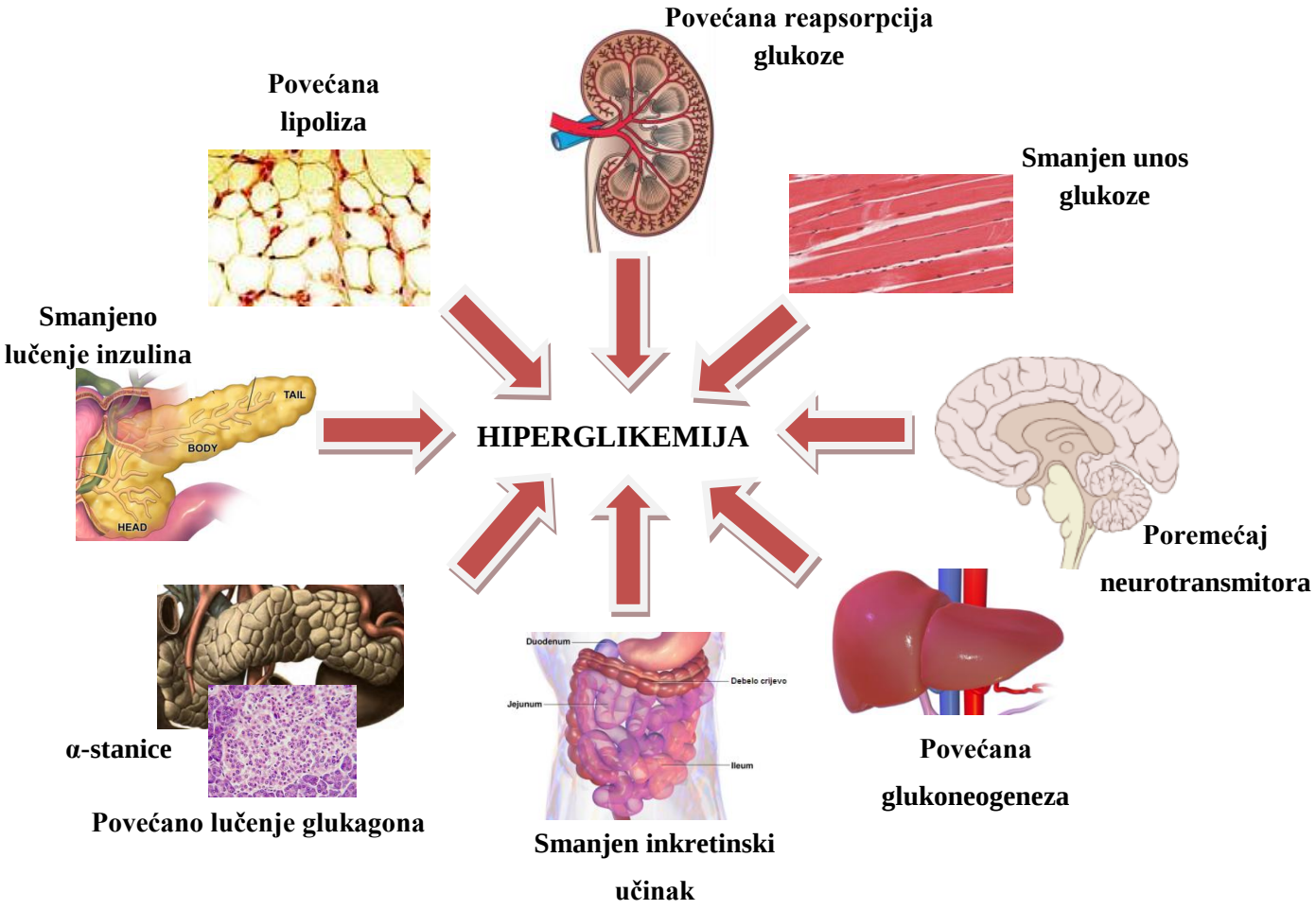
Republika Hrvatska

U Republici Hrvatskoj postoji Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab koji vode Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) i Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac. Ovaj registar je osnovan 2000. godine, a od 2004. godine je za sve liječnike primarne i sekundarne zdravstvene zaštite koji skrbe za osobe sa šećernom bolešću obavezna prijava bolesnika u registar jednom godišnje. Prema zadnjim dostupnim podacima iz 2014. godine registrirano je 254 296 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti, od toga 125 506 muškaraca (49.35 %) i 128 790 žena (50.65 %). Udio bolesnika s DMT2 iznosi 90.04 %. Ovisno o kvaliteti prijavljivanja bolesnika u pojedinoj godini, udio se kreće 90 % - 93 %. Smatra se da preko 40 % oboljelih osoba još uvijek nema postavljenu dijagnozu što nas onda dovodi do brojke od 400 000 odraslih osoba sa šećernom bolešću u našoj državi. Prema procjeni IDF-a prevalencija šećerne bolesti u skupini od 20 do 79 godina u Republici Hrvatskoj u 2014. godini iznosi 6.86 %. Sisačko-moslavačka županija ima najveću prevalenciju šećerne bolesti (8.44 %), a Zadarska županija najmanju (3.69 %). U razdoblju od 2005. do 2014. godine broj novooboljelih se kretao u rasponu od 26 000 do 42 000 bolesnika godišnje što odgovara stopi incidencije 1000-1225/100 000 odraslih. Unutar europske regije nalazimo se na sredini ljestvice i usporedivi smo s Lihtenštajnom, Poljskom i Švicarskom.

Analiza troškova liječenja šećerne bolesti u našoj državi provedena 2009. godine pokazala je da cijena liječenja iznosi 2.5 milijarde kuna, što znači 11.49 % ukupnih troškova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Najveći udio tog iznosa, čak 86 %, koristi se za liječenje komplikacija bolesti (HZJZ, Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti Crodiab, Izvješće za 2014. 2015; HZJZ, Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005-2014. 2015; HZJZ, Služba za epidemiologiju 2016; International Diabetes Federation 2015).

5. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2

DMT2 je složen metabolički poremećaj u čijoj patogenezi sudjeluju genetički i vanjski čimbenici. U DMT2 nasljeđe ima veću ulogu nego u DMT1. Temeljni poremećaji DMT2 jesu inzulinska rezistencija, oštećeno lučenje inzulina i povećana glukoneogeneza u jetri. Smatra se da je primarni poremećaj rezistencija perifernih tkiva na inzulinsko djelovanje, a zatim dolazi do poremećaja lučenja inzulina (Aganović & Metelko 2008). Pretilost dovodi do smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin pa je ona najvažniji čimbenik rizika za razvoj DMT2 (Guyton & Hall 2012). Poznavanje patofiziologije DMT2 je važno jer se odabir terapije temelji na ispravljanju poremećenih mehanizmima u regulaciji glikemije (Inzucchi 2002). Na *slici 1* prikazani su mehanizmi koji dovode do hiperglikemije u DMT2.



Slika 1. Prikazani su mehanizmi koji dovode do hiperglikemije u šećernoj bolesti tipa 2. Prilagođeno prema izvornoj slici: DeFronzo 2009. Izvor za sve slike: Wikipedia.

5. 1. INZULINSKA REZISTENCIJA

Inzulinska rezistencija je naziv za stanje u kojem je smanjen biološki učinak inzulina. U DMT2 ona se najviše očituje smanjenom potrošnjom glukoze u skeletnim mišićima i smanjenom supresijom endogene proizvodnje glukoze u jetri (Stumvoll et al. 2005). Na početku bolesti β-stanice gušterače kompenzatorno povećavaju sekreciju inzulina da bi se održala normalna koncentracija glukoze. Dakle, u početnom stadiju bolesti imamo hiperglikemiju uz hiperinzulinemiju. Kako bolest napreduje, lučenje inzulina je sve manje pa se kao posljedica toga i inzulinske rezistencije povećava proizvodnja glukoze u jetri te nastupa razdoblje hiperglikemije s hipoinzulinemijom. Hiperglikemija je prvo izražena u postprandijalnom razdoblju, a u kasnijem stadiju bolesti i natašte (Inzucchi 2002, Gamulin & Dusper 2011). Iako inzulinska rezistencija najjače zahvaća jetru i skeletne mišiće, ona se očituje i promjenama u drugim organima i organskim sustavima (DeFronzo 2009).

5.1.1. Jetra

Endogena proizvodnja glukoze u jetri i manjim dijelom u bubrezima (glukoneogeneza) odgovorna je za održavanje glikemije natašte. Polovicu te glukoze iskorištava mozak za svoje normalno funkcioniranje. Fiziološki učinak inzulina je supresija glukoneogeneze u jetri. Kod bolesnika s DMT2 uočena je veća proizvodnja glukoze u jetri po noći (prosječno 2.5 mg/kg/min) u odnosu na osobe koje nemaju šećernu bolest (prosječno 2 mg/kg/min) uz povišenu razinu glukoze i inzulina u plazmi natašte. To govori o ozbiljnoj rezistenciji jetre na inzulin i posljedično pojačanoj glukoneogenezi koja je odgovorna za hiperglikemiju natašte kod osoba s DMT2 (DeFronzo 2009).

Povećanoj proizvodnji glukoze u jetri pridonosi i povećana koncentracija glukagona (Baron et al. 1987, Matsuda et al. 2002). Također, uloge imaju i lipotoksičnost i glukotoksičnost (detaljnije opisani u patogenezi propadanja β-stanica). Lipotoksičnost pojačava ekspresiju i aktivnost fosfoenolpiruvat-karboksikinaze i piruvat-karboksilaze, enzima koji određuju brzinu reakcija u procesu glukoneogeneze (Gastaldelli et al. 2000), dok glukotoksičnost ima isti učinak na glukoza-6-fosfatazu, ključni enzim za otpuštanje glukoze iz jetre u krvotok (Clore et al. 2000).

5.1.2. Skeletni mišići

Prema nekim istraživanjima inzulinska rezistencija u mišićima je odgovorna za 85 % do 90 % poremećenog iskorištavanja glukoze u tijelu bolesnika s DMT2. Kao uzrok tome navode se oštećen prijenos i fosforilacija glukoze, smanjena sinteza glikogena i smanjena oksidacije glukoze. Temeljni poremećaj inzulinske rezistencije u mišićima je poremećen prijenos inzulinskog signala (DeFronzo 2009).

5.1.3. Masno tkivo

Masno tkivo je, između ostalog, i endokrini organ. U pretpostavljeni mehanizam koji dovodi do inzulinske rezistencije uključeni su čimbenik tumorske nekroza alfa (*engl. TNF-α, tumor necrosis factor α*) i interleukin-6 (IL-6), adipokini koje izlučuju masne stanice. TNFα i IL-6 su proupalni citokini koji doprinose inzulinskoj rezistenciji, ali i disfunkciji vaskularnog endotela. Nasuprot tomu, adiponektin je adipokin sa zaštitnim djelovanjem čija je koncentracija u stanju pretilosti, metaboličkom sindromu i DMT2 smanjena (Kershaw & Flier 2004, Huang 2009).

Rezistencija masnih stanica na inzulin dovodi do pojačane lipolize i povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina (*engl. FFA, free fatty acids*) u plazmi (Bays et al. 2004). Dugotrajno povišene razine FFA pojačavaju glukoneogenezu (Bevilacqua et al. 1987), potiču inzulinsku rezistenciju u mišićima i jetri (Roden et al. 1996) te oštećuju β-stanice gušterače kod pretilih osoba koje su pod rizikom za razvoj DMT2 (Carpentier et al. 2000, DeFronzo 2009). Povišene razine FFA dovode do poremećaja iskorištavanja glukoze stimulirano inzulinom u cijelom tijelu, no najviše je zahvaćen metabolizam skeletnih mišića. Davanjem infuzija lipida u jednom ispitivanju pokazano je da povišenjem koncentracije FFA dolazi do smanjene utilizacije glukoze i inhibicije u inzulinskoj signalnoj kaskadi ovisno o dozi (Belfort et al. 2005).

5.1.4. Gastrointestinalni sustav

Uočeno je da kod zdravih osoba nakon unošenja glukoze oralnim putem dolazi do značajno većeg lučenja inzulina nego nakon intravenskog unosa glukoze za postignutu istu koncentraciju glukoze u plazmi u oba slučaja. Taj efekt jačeg lučenja inzulina stimuliranog hranom naziva se inkretinski efekt, a čimbenici koji do njega dovode su inkretini. Najprije je otkriven inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (*engl. GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) 70-ih godina prošloga stoljeća, a desetak godina kasnije i drugi inkretin - glukagonu sličan peptid-1 (*engl. GLP-1, glucagon-like peptide 1*). Ova dva hormona su gotovo u potpunosti odgovorna za inkretinski efekt. GIP je polipeptid koji luče K-stanice proksimalnog dijela tankog crijeva, a GLP-1 je peptid koji luče L-stanice distalnog dijela tankog crijeva i kolona (Drucker 2006). Osim stimulacije lučenja inzulina, inkretini smanjuju otpuštanje glukagona, usporavaju pražnjenje želuca i smanjuju unos hrane. Njihov poluvijek života je kratak jer ih inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza-4 (*engl. DPP-4, dipeptidyl peptidase-4*) [Peters 2010]. Kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 smanjeno je postprandijalno lučenje GLP-1 (Meier & Nauck 2006). Lučenje GIP-a je povećano, ali β-stanice ne odgovaraju lučenjem inzulina, tj. izostaje inzulinotropički učinak GIP-a (Nauck et al. 1986).

5.1.5. α-stanice gušterače

U DMT2 nalazimo povećanu funkciju α-stanica i posljedično povišene vrijednosti koncentracije glukagona natašte (Unger et al. 1970). Ta povišena razina glukagona igra važnu ulogu u hiperglikemiji natašte jer potiče povećanu proizvodnju glukoze u jetri (glukoneogenezu) kako je već

spomenuto (Baron et al. 1987). Uz to, moguće je da je jetra osjetljivija na stimulativni učinak glukagona na glukoneogenezu (Matsuda et al. 2002).

5.1.6. Bubrezi

U urinu zdrave osobe ne nalazi se glukoza. Razlog tomu je što se glukoza reapsorbira u bubrezima sa suprijenosnikom natrija-glukoze 1 (*engl. SGLT1, sodium-glucose contransporter 1*) i suprijenosnikom natrija-glukoze 2 (*engl. SGLT2, sodium-glucose contransporter 2*). SGLT2 smješten je u zavijenom segmentu proksimalnog tubula i reapsorbira 90 % filtrirane glukoze, a preostalih 10 % reapsorbira se putem SGLT1 u ravnom segmentu silaznog proksimalnog tubula. Pretpostavlja se da kod bolesnika s DMT2 dolazi do pojačane reapsorpcije glukoze zbog pojačanog reapsorptivnog kapaciteta za glukozu (DeFronzo 2009). U istraživanju provedenom na kulturi eksfolijativnih humanih epitelnih stanica proksimalnog bubrežnog tubula izoliranih iz urina bolesnika s DMT2 nađena je značajno povećana ekspresija SGLT2 transportera (Rahmoune et al. 2005).

5.1.7. Mozak

U istraživanju na glodavcima pokazano je kako inzulin smanjuje apetit. Međutim, kod pretilih osoba, kod kojih nalazimo hiperinzulinemiju kao kompenzatorni odgovor na inzulinsku rezistenciju, unos hrane je povećan bez obzira na povećane koncentracije inzulina. To bi nam mogao biti pokazatelj rezistencije moždanog tkiva na inzulinsko djelovanje (DeFronzo 2009).

5.2. PATOGENEZA PROPADANJA β-STANICA GUŠTERAČE

Uzroci oštećenja i propadanja β-stanica gušerače su: uznapredovala dob, genetske promjene, inzulinska rezistencija, lipotoksičnost, glukotoksičnost, nakupljanje amiloida u otočićima gušterače i abnormalnosti inkretina (DeFronzo 2009).

5.2.1. Starija dob

Starija dob je jedan od čimbenika koji dovodi do disfunkcije β-stanica gušterače. Također, u starijoj dobi smanjuje se i osjetljivost β-stanica na djelovanje inkretina. Samim time uznapredovala dob je predisponirajući čimbenik za razvoj ITG i DMT2 (Chang & Halter 2003).

5.2.2. Genetsko nasljeđe

Još jedan nepromjenjivi čimbenik jest i genetsko nasljeđe. Jedna od genetskih promjena koja dovodi do oštećenja funkcije β-stanica je varijanta gena za transkripcijski faktor TCF7L2 (*engl. TCF7L2, transcription factor 7-like 2 gene*). Varijante ovoga gena udružene su s oštećenom sekrecijom inzulina, poremećenim inkretinskim efektom i povećanom proizvodnjom glukoze u jetri

(Lyssenko et al. 2007). Budući da je produkt TCF7L2 gena uključen u Wnt signalni put, varijante gena dovode i do promjena u Wnt signalnom putu koji je zadužen za regulaciju β-stanica (proliferaciju, preživljavanje, izlučivanje inzulina) [Welters & Kulkarni 2008].

5.2.3. Inzulinska rezistencija

Pretpostavlja se da stanja koja dovode do inzulinske rezistencije oštećuju i β-stanice, ali se točan mehanizam ne zna. Zbog inzulinske rezistencije β-stanice u početku bolesti pojačano luče inzulin i to s vremenom dovodi do njihovog zamaranja i trošenja (DeFronzo 2009).

5.2.4. Lipotoksičnost

Lipotoksičnost je oštećenje koje nastaje uslijed djelovanja povišene koncentracije FFA u plazmi. Odlaganje masnoća u β-stanice dovodi do njihovog propadanja, a osim toga djelovanjem FFA smanjuje se sadržaj inzulina u otočićima, inhibira se ekspresija inzulinske mRNA i smanjuje se lučenje inzulina potaknuto glukozom (DeFronzo 2009).

5.2.5. Glukotoksičnost

Glukotoksičnost je oštećenje β-stanica i lučenja inzulina zbog hiperglikemije (DeFronzo 2009). Kronično povećanje glukoze dovodi do pojačanog stvaranja slobodnih radikala kisika (*engl. ROS, reactive oxygen species*). Velika količina radikala oštećuje stanične komponente u proizvodnji inzulina. Uz to ROS pojačavaju aktivnost nuklearnog čimbenika kappa B (*engl. NFκB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) koji je potencijalni aktivator apoptoze β-stanica (Stumwoll et al. 2005).

5.2.6. Nakupljanje amiloida

Amiloid, koji se sastoji od polipeptida amilina, izlučuje se s inzulinom u omjeru 1:1, ali 10 puta sporije. Odlaganje amiloida u otočiće gušterače dovodi do njihovog oštećenja (DeFronzo 2009). Na pojačanu toksičnost amiloida utječe povećana koncentracija FFA. Kod malog broja oboljelih od DMT2 ne nalazimo depozite amiloida (Stumwoll et al. 2005).

5. 3. NASLJEĐE

U DMT2 nasljedna komponenta ima veću ulogu nego u DMT1. Kod osoba čiji jedan roditelj ima DMT2 vjerojatnost da će oboljeti od DMT2 iznosi 40 %, a ako su oboljela oba roditelja rizik raste na čak 70 %. Kod pozitivne obiteljske anamneze u prvom koljenu vjerojatnost za razvoj DMT2 je 3 puta veća nego kod pojedinaca koji nemaju DMT2 u obitelji. Kod jednojajčanih blizanaca DMT2 nalazi se u 70 %, a kod dvojajčanih u 20 % - 30 % slučajeva (Ali 2013).

6. KRITERIJI ZA DIJAGNOZU

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se na temelju vrijednosti koncentracija glukoze izmjerenih u krvi. ADA je u kriterije uvrstila i vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA_{1c}). Koncentracija glukoze u krvi može se odrediti natašte (*engl. FPG, fasting plasma glucose*), nakon 2 sata (*engl. 2-h PG, 2-hour plasma glucose*) tijekom testa oralne podnošljivosti glukoze (*engl. OGTT, oral glucose tolerance test*) i bilo kada, neovisno o obroku („random" koncentracija). Prema ADA-i, uzorak uzet natašte znači da osoba zadnjih 8 sati prije uzorkovanja krvi nije jela niti uzimala piće s kalorijama. OGTT je test u kojem se osobi 2 sata nakon što je popila 75 g glukoze otopljeno u vodi mjeri koncentracija glukoze.

Ukoliko osoba ispunjava jedan od prva tri kriterija u *tablici 2* u najmanje dva ponovljena mjerenja, postavlja joj se dijagnoza šećerne bolesti. Kod osoba sa simptomima šećerne bolesti uz „random" koncentraciju $\geq$ 11.1 mmol/l odmah se postavlja dijagnoza šećerne bolesti. Ovi kriteriji se odnose na uzorak iz venske plazme.

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti. Prema: *American Diabetes Association (Classification and Diagnosis of Diabetes)* 2016.

Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti
1. koncentracija glukoze u krvi natašte[1] $\geq$ **7.00 mol/l** [2]
ILI
2. OGTT- koncentracija glukoze nakon 2 sata $\geq$ **11.1 mmol/l** [2]
ILI
3. HbA_{1c} $\geq$ **6.5 %** [2]
ILI
4. kod bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije (poliurija, polidipsija, nenamjerni gubitak tjelesne mase) bilo koja slučajna („random") koncentracija glukoze $\geq$ **11.1 mmol/l**
[1] natašte označava odsutnost kalorijskog unošenja tijekom zadnjih 8 sati [2] mjerenje je nužno ponoviti

One osobe koje ne zadovoljavaju kriterije za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, a glikemija im nije unutar urednih vrijednosti, nalaze se u stanju predijabetesa. Osobe s predijabetesom su pod povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti u budućnosti. Isto tako, predijabetes je rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Obično je udružen s pretilošću (osobito abdominalnom ili visceralnom pretilošću), dislipidemijom (visokim razinama triglicerida i/ili niskom razinom HDL kolesterola) i hipertenzijom. Te osobe imaju IFG i/ili IGT. Vrijednosti za predijabetes navedene su u *tablici 3* (ADA 2014, ADA – *Classification and Diagnosis of Diabetes* 2016).

Tablica 3. Kriteriji za kategorije predijabetesa. Prema: *American Diabetes Association (Classification and Diagnosis of Diabetes)* 2016.

Kategorije predijabetesa
koncentracija glukoze u krvi natašte: **5.6-6.9 mmol/l – IFG**
ILI
OGTT- koncentracija glukoze u krvi nakon 2 sata: **7.8-11.0 mmol/l – IGT**
ILI
HbA_{1c}: **5.7-6.4 %**

Neka stanja koja zahvaćaju obrtaj eritrocita (hemoliza, gubitak krvi) i hemoglobinopatije mogu dati lažne vrijednosti HbA_{1c} pa to treba uzeti u obzir pri postavljanju dijagnoze i kao kriterij koristiti koncentraciju glukoze (ADA 2014).

7. CILJEVI U REGULACIJI GLIKEMIJE

Glavni cilj u liječenju osoba s DMT2 je postići željenu regulaciju glikemije. Potvrđeno je da smanjenje hiperglikemije smanjuje pojavu i napredovanje mikrovaskularnih komplikacija bolesti. Utjecaj dobre regulacije glikemije još nije do kraja razjašnjen za makrovaskularne bolesti, iako postoje naznake da intenzivno liječenje kod novodijagnosticiranih bolesnika dugoročno smanjuje kardiovaskularne bolesti (Rahelić et al. 2016).

Procjena učinkovitosti liječenja može se provesti mjerenjem koncentracije glukoze u krvi i mjerenjem vrijednosti HbA_{1c}. Bolesnici mogu sami pratiti razinu glukoze samokontrolom glukoze u krvi (*engl. SMBG, self-monitoring of blood glucose*). To se jednostavno i brzo provodi uz pomoć test-traka i uređaja za numeričko očitavanje vrijednosti glukoze u krvi.

ADA je dala preporuke za održavanje glikemije kod odraslih osoba (*tablica 4*). Vrijednost HbA_{1c} je odraz prosječne razine glukoze u krvi zadnja 2-3 mjeseca. Važan je pokazatelj regulacije bolesti, odnosno je li način liječenja zadovoljavajući, a također i dobar prediktor za razvoj komplikacija šećerne bolesti, osobito mikrovaskularnih komplikacija. Kod bolesnika koji su postigli stabilne vrijednosti glikemije, HbA_{1c} treba rutinski mjeriti najmanje dvaput godišnje. Kod bolesnika koji nisu postigli zadovoljavajuće vrijednosti glikemije ili im se mijenja terapija, HbA_{1c} treba mjeriti svaka 3 mjeseca (ADA 2014, ADA – *Glycemic Targets* 2016).

Zajedničke smjernice ADA-e i EASD-a (*European Association for the Study of Diabetes*) preporučuju postizanje prosječne koncentracije glukoze u plazmi u rasponu od 8.3 do 8.9 mmol/l. Idealno bi bilo kada bi ciljne koncentracije glukoze natašte bile od 3.9 do 7.2 mmol/l, a postprandijalno do 7.8 mmol/l (Rahelić et al. 2016).

Tablica 4. Ciljne vrijednosti glikemije kod odraslih. Prema: *American Diabetes Association (Glycemic Targets)* 2016.

Preporuke za postizanje ciljnih vrijednosti glikemije kod odraslih osoba sa šećernom bolešću koje nisu trudne
HbA_{1c} < **7.00 %**
koncentracija glukoze natašte u kapilarnoj krvi: **4.4-7.2 mmol/l**
postprandijalna koncentracija (1-2 sata nakon obroka) u kapilarnoj krvi: **< 10.0 mmol/l**

Prema algoritmu Američkog udruženja kliničkih endokrinologa (*engl. AACE, American Association of Clinical Endocinologists*) i društva *American College of Endocrinology (ACE)* optimalno bi bilo postići vrijednosti $HbA_{1c} \leq 6.5$ % kod bolesnika koji nemaju istovremeno neku tešku bolest i imaju nizak rizik od razvoja hipoglikemije. Kod bolesnika koji istovremeno imaju neku ozbiljnu bolest i rizik za razvoj hipoglikemije zadovoljavajuća je razina $HbA_{1c} > 6.5$ % (Garber et al. 2016).

Prema Hrvatskim smjernicama za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 koje je izradilo Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora preporuka je težiti ciljnoj vrijednosti glikiranog hemoglobina ispod 7 %. Također, u smjernicama stoji i moguća opravdana stroža kontrola bolesti, ali i nešto umjerenija kod određenih bolesnika (*tablica 5*).

Tablica 5. Ciljne vrijednosti glikemije prema hrvatskim smjernicama. Prema: Rahelić et al. 2016.

Ciljna vrijednost HbA_{1c}	**Osobe kod kojih je cilj postići ove vrijednosti**
< 7.00 %	• preporuka je težiti ovoj vrijednosti kod odraslih
6.0 % - 6.5 %	• ako se može postići bez znatne hipoglikemije ili drugih neželjenih učinaka liječenja • mlađa životna dob • kraće trajanje bolesti • duži očekivani životni vijek • bez prisutnih znatnih kardiovaskularnih bolesti
7.5 % - 8.0 %	• kod bolesnika sklonih hipoglikemijama • starija životna dob • razvijene mikrovaskularne ili makrovaskularne komplikacije • prisutni komorbiditeti • bolest traje duže vrijeme

8. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2

Izuzetno je važno postići dobru regulaciju glikemije kod bolesnika s DMT2. Bolesnici koji imaju lošu kontrolu bolesti izloženi su većem riziku za razvoj kroničnih dijabetičkih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija.

Vrijednost HbA_{1c} i trajanje bolesti povezani su s incidencijom i prevalencijom mikrovaskularnih komplikacija (nefropatija, retinopatija i neuropatija) u dijabetičkih bolesnika. Studija UKPDS 35 pokazala je da sniženje HbA_{1c} za 1 % dovodi do smanjenja mikrovaskularnih komplikacija za 37 %. Prije se mislilo da mikrovaskularne komplikacije nastupaju tek nakon 10-15 godina trajanja aktivnog DMT2. Danas je jasno da početak razvoja komplikacija može nastupiti prije nego su ispunjeni kriteriji za dijagnozu DMT2 (npr. kod poremećene tolerancije glukoze i prolaznih povišenja koncentracije glukoze u plazmi) [Stolar 2010].

Makrovaskularne komplikacije (koronarna bolest srca, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest) nisu povezane linearno s HbA_{1c} kao i mikrovaskularne komplikacije. Regulacija glikemije nema tako značajan ishod u smanjenju makrovaskularnih bolesti kao kod mikrovaskularnih komplikacija (Stolar 2010). Makrovaskularne komplikacije se razvijaju u više od 60 % bolesnika, a uzrok su smrti u 50 % oboljelih. Pri odabiru lijekova treba uzeti u obzir i njihove nuspojave hipoglikemiju i povećanje tjelesne mase jer povećavaju rizik za kardiovaskularne bolesti (Rahelić et al. 2016).

Liječenje DMT2 može biti nemedikamentno i medikamentno. Medikamentno liječenje može imati tradicionalni stupnjevit pristup i kombinirani (intenzivirani) pristup.

8.1. NEMEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Nemedikamentno liječenje odnosi se na promjenu životnog stila. Epidemiološka istraživanja pokazuju kako su za gotovo 90 % slučajeva DMT2 odgovorne štetne životne navike: nepravilna prehrana, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, prekomjerna tjelesna masa ili pretilost i konzumacija alkohola (Chen et al. 2012). Iz toga razloga nužno je da osobe pod rizikom za razvoj DMT2 i one koje imaju DMT2 rade na gubitku tjelesne mase, provode odgovarajuću dijetu i aerobne vježbe (Inzucchi 2002). Osim toga, edukacija bolesnika i njegove obitelji važan je element u liječenju.

8.2. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Većina bolesnika ne uspijeva samo promjenom stila života održavati normoglikemiju, stoga se kod njih uvodi i medikamentno liječenje. Za liječenje DMT2 na raspolaganju nam je nekoliko skupina lijekova. Prema načinu djelovanja dijelimo ih na β-citotropne lijekove, ne-β-citotropne lijekove i pripravke inzulina. β-citotropni lijekovi potiču β-stanice na lučenje inzulina. Tu pripadaju derivati sulfonilureje (SU) i analozi SU koji stimuliraju β-stanice neovisno o koncentraciji glukoze (i u normoglikemiji, hiperglikemiji i hipoglikemiji) te agonisti GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitori čiji

učinak ovisi o koncentraciji glukoze. U ne-β-citotropnu skupinu lijekova pripadaju bigvanidi, tiazolidindioni (TZD), inhibitori α-glukozidaze (*engl. AGI, aplha glucosidase inhibitor*) i SGLT-2 inhibitori (Matthaei et al. 2009).

8.2.1. SKUPINE LIJEKOVA ZA LIJEČENJE DMT2

8.2.1.1. Derivati sulfonilureje

Djelovanje. Derivati SU povećavaju otpuštanje inzulina iz gušterače. Vežu se za SU receptor koji je povezan s kalijskim kanalima ovisnima o ATP-u (adenozin trifosfatu) i nalazi se na staničnoj membrani β-stanica. Vezanjem derivata SU zatvaraju se kalijevi kanali, sprječava se izlazak kalijevih iona u izvanstanični prostor i dolazi do depolarizacije. Depolarizacija otvara o naponu ovisne kalcijske kanale kroz koje kalcij ulazi u β-stanice i potiče otpuštanje već stvorenog inzulina (Zimmerman 1997). Otpušteni inzulin suprimira bazalnu proizvodnju glukoze u jetri (smanjuje se koncentracija glukoze natašte), povećava se unos glukoze u mišiće (smanjuje se razina postprandijalne glukoze) i derivati SU smanjuju glukotoksičnost (DeFronzo 1999). Postoje dvije generacije ovih lijekova. U prvu generaciju pripadaju tolbutamid, klorpropamid, tolazamid i acetoheksamid, a druga generacija su glibenklamid (gliburid), glipizid, gliklazid, glimepirid i drugi. Druga generacija je potentnija i s manje neželjenih štetnih učinaka (Inzucchi 2002).

Doziranje. Derivati SU prve generacije imaju slabiji afinitet za SU receptor nego derivati druge generacije pa se zato uzimaju u većim dozama. Terapija se počinje nižim dozama i povisuje se postupno, najčešće svakih 1-2 tjedna dok se ne postignu željene vrijednosti glikemije (DeFronzo 1999). Početna dnevna doza za glibenklamid je 1.75-3.5 mg, 40 mg za gliklazid, 1 mg za glimepirid, 0.5-1 mg za tolbutamid. Maksimalna dnevna doza za glibenklamid je 10.5 mg, 240 mg za gliklazid, 6 mg za glimepirid, 2 g za tolbutamid. Za glimepirid i gliklazid preporučuje se uzimanje terapije jednom na dan (ujutro). Za druge derivate SU preporučuje se uzimanje terapije jednom dnevno (uz doručak) ukoliko su doze male ili srednje, a za visoke doze je preporuka pola dnevne doze ujutro, a pola navečer (Matthaei et al. 2009).

Učinci. Uz terapiju ovom skupinom lijekova HbA_{1c} može biti snižen za 1 % - 2 % (Schade et al. 1998, Stumvoll et al. 2005). Iako su rezultati kliničkog istraživanja jedne grupe stručnjaka iz SAD-a (*UGDP, University Gruop Diabetes Project*) ukazivali na povećan smrtni ishod zbog kardiovaskularnih bolesti u bolesnika liječenih tolbutamidom (Goldner et al. 1971), to nije prihvaćeno zbog nedostataka u metodologiji tog istraživanja (Kilo et al. 1980). Nasuprot tomu, u istraživanju koje je provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu (*engl. UKPDS, The United Kingdom Prospective Diabetes Study*) nije zabilježen povećan mortalitet u bolesnika liječenih derivatima SU. Uočeno je da liječenje derivatima SU smanjuje rizik za mikrovaskularne, ali ne i makrovaskularne komplikacije DMT2 (UKPDS Group 1998, UKPDS 33).

Nuspojave. Štetni neželjeni učinci derivata SU jesu hipoglikemija i povećanje tjelesne mase (Inzucchi 2002). Teške hipoglikemije mogu se javiti uz bilo koji derivat SU čiji učinak traje dugo, no najveći rizik je kod glibenklamida (Rendell 2004). U rijetkim slučajevima, mogu se javiti poremećaji u gastrointestinalnom (mučnina) i hematopoetskom sustavu te alergijske reakcije (Matthaei et al. 2009).

Kontraindikacije. Derivati SU su kontraindicirani u sljedećim stanjima:

- DMT1
- sekundarno zatajenje terapije derivatima ili analozima SU (osobito kod metaboličke acidoze, prekome ili kome)
- kod pankreatektomiranih bolesnika
- oslabljena bubrežna funkcija (u obzir dolazi liječenje glikvidonom, ali pod pažljivim nadzorom)
- teško oštećenje funkcije jetre
- preosjetljivost na spojeve sa sumporom – križni alergeni (derivati SU, antimikrobni lijekovi-sulfonamidi, sulfonamidni diuretici, probenecid)
- veliki kirurški zahvati, ozljede i infekcije
- planirana trudnoća, tijekom trudnoće i dojenja
- akutna porfirija je kontraindikacija za tolbutamid i glikvidon
- terapija mikonazolom je kontraindikacija za gliklazid (Matthaei et al. 2009).

Primjena. Derivati SU se mogu koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim OAD-om (osim analozima SU) i inzulinom. Koriste se kao monoterapija u bolesnika kod kojih se uvodi medikamentno liječenje DMT2, a imaju kontraindikaciju ili loše podnose metformin. Najčešća je kombinacija derivata SU i metformina (Matthaei et al. 2009, DeFronzo 1999).

8.2.1.2. Analozi sulfonilureje (glinidi)

Djelovanje. Predstavnici skupine glinida su nateglinid i repaglinid. Njihov mehanizam djelovanja sličan je načinu djelovanja derivata SU.

Doziranje. Nateglinid i repaglinid se uzimaju neposredno prije obroka. Početna doza nateglinida je 60 mg 3 puta na dan,a može se maksimalno povećati do 180 mg 3 puta na dan. Liječenje repaglinidom počinje dnevnom dozom od 0.5 mg, postupno se može povećati do 16 mg dnevno, ali jedna doza ne smije biti veća od 4 mg (Matthaei et al. 2009).

Učinci. Imaju veći učinak na sniženje prandijalnog porasta glukoze. Repaglinid prosječno smanjuje vrijednosti HbA_{1c} za 1.7 %, a nateglinid za 0.6 % - 1 %. Iako repaglinid značajnije snižava HbA_{1c}, uzrokuje i veći porast tjelesne mase (Matthaei et al. 2009).

Nuspojave. Analozi SU, kao i derivati SU, mogu uzrokovati hipoglikemiju i porast tjelesne mase. Prednost im je u tome što su kratkodjelujući pa kod njih očekujemo niži rizik za razvoj

hipoglikemije nego kod derivata SU (Stumvoll et al. 2005). U rijetkim slučajevima repaglinid može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave (mučnina) i alergijske reakcije, a nateglinid povišenje jetrenih enzima i alergijske reakcije (Matthaei et al. 2009).

Kontraindikacije. Kontraindikacije su iste kao i kod derivata SU, s time da se mogu davati bolesnicima s oslabljenom bubrežnom funkcijom. Repaglinid je kontraindiciran u kombinaciji s gemfibrozilom ili ostalim tvarima koje se metaboliziraju putem CYP2C8 (Matthaei et al. 2009).

Primjena. Primjena ista kao i derivati SU.

8.2.1.3. Bigvanidi

Djelovanje. Metformin je predstavnik skupine bigvanida. Glavni učinak mu je smanjenje glukoneogeneze u jetri (Hundal et al. 2000). Povećava inzulinsku osjetljivost u perifernim tkivima, osobito mišićima, ali nema direktni učinak na funkciju β-stanica (DeFronzo 1999).

Doziranje. Početna doza je 500 mg dvaput dnevno uz obrok (doručak i večeru) kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave. Doza se postupno povećava za 500 mg/dan svaka dva tjedna dok se ne postigne maksimalna doza od 2000 mg/dan. U gotovo 85 % slučajeva maksimalni učinak se postiže pri dnevnoj dozi od 1500 mg (DeFronzo 1999).

Učinci. Metformin snižava vrijednosti HbA_{1c} slično kao i derivati SU za 1 % - 2 % (Garber et al. 1997, Johansen 1999). Koncentraciju glukoze natašte snižava za 3.3-3.9 mmol/l (DeFronzo 1999). Za razliku od derivata SU, u liječenju metforminom zabilježeno je manje slučajeva hipoglikemije i porasta tjelesne mase. Baš nasuprot, dosta studija pokazuje umjeren gubitak tjelesne mase za 2-3 kg tijekom prvih 6 mjeseci liječenja (Johansen 1999, DeFronzo 1999, Fontbonne et al. 1996). Rezultati UKPDS studije pokazali su podjednaku učinkovitost u smanjenju rizika za razvoj mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika liječenih derivatima SU, metforminom i inzulinom, no kod liječenja metforminom uočen je još znatan učinak na smanjenje makrovaskularnih bolesti (UKPDS Group 1998, UKPDS 34). Ostale prednosti su mu smanjenje razine lipida (LDL kolesterola i triglicerida) za 10 % - 15 %, vaskuloprotektivni učinak, snižavanje razine inhibitora plazminogen aktivatora-1 (*engl. PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1*) [antitrombotički učinak], poboljšavanje funkcije jajnika u žena sa sindromom policističnih jajnika, smanjenje progresije iz IGT u DMT2 te mogućnost povećanja HDL kolesterola (DeFronzo 1999, Inzucchi 2002).

Nuspojave. Najčešće nuspojave metformina vezane su uz gastrointestinalni sustav (bol u abdomenu, nadutost, mučnina, proljev, metalni okus u ustima) i javljaju se u do 50 % bolesnika. Kod većine bolesnika ti su štetni učinci prolazni, a samo kod 4 % - 5 % bolesnika terapija metforminom se prekida. Pojava nuspojava smanjuje se uzimanjem lijeka uz obrok i postepenim povišenjem doze. Moguća je pojava makrocitne anemije zbog malapsorpcije vitamina B_{12}. Vrlo rijetko (3 slučaja na 100 000 bolesnik/godina) javlja se opasna nuspojava laktična acidoza zbog koje je s tržišta povučen fenformin (također bigvanid). Laktična acidoza može se izbjeći strogim poštivanjem kontraindikacija,

a posebnu pažnju treba dati bubrežnoj funkciji jer se metformin izlučuje putem bubrega (DeFronzo 1999, Inzucchi 2002).

Kontraindikacije. Nedostatak metformina je velik broj kontraindikacija:

- oštećena bubrežna funkcija (eGFR manja od 30 ml/min/1.73m^2 je apsolutna kontraindikacija, prema novijim preporukama kod umjerenog oštećenja bubrega [eGFR 30-60 ml/min/1.73m^2] moguća je primjena uz prilagodbu doze i nadzor funkcije bubrega) [Lipska et al. 2011]
- teško oštećenje jetre
- pankreatitis
- alkoholizam
- pothranjenost (< 1000 kcal/dan)
- teške infekcije
- hipoksična stanja (uključujući i respiracijsku insuficijenciju i kardijalnu insuficijenciju-NYHA 3/4)
- uznapredovala životna dob
- preoperativna, perioperativna i postoperativna stanja
- metformin valja izostaviti kod pretraga sa radiokontrastnim sredstvima (Matthaei et al. 2009).

Primjena. Metformin je zlatni standard kao početna terapija DMT2 zajedno s modifikacijom životnog stila. Koristi se kao monoterapija i u kombinaciji s derivatima SU, glinidima, AGI, TZD, DPP-4 inhibitorima, GLP-1 analozima, SGLT-2 inhibitorima i inzulinom. Najčešća propisivana kombinacija oralnih hipoglikemika u kliničkoj praksi je kombinacija metformina i derivata SU. Rezultati nekih istraživanja upućuju na povećanu kardiovaskularnu smrtnost kod primjene ove kombinacije, dok druga istraživanja nisu potvrdila ovaj zaključak (DeFronzo 1999, Inzucchi et al. 2015). U posljednje vrijeme sve je učestalija kombinacija metformina s DDP-4 inhibitorima (Ahrén 2008).

8.2.1.4. Tiazolidindioni

Djelovanje. Tiazolidindioni ili glitazoni su oralni hipoglikemici koji djeluju na temeljnu poremećenu komponentu u patogenezi DMT2 – smanjuju inzulinsku rezistenciju. Predstavnici su roziglitazon (povučen u rujnu 2010.) i pioglitazon. Oni svoje djelovanje ostvaruju vezujući se za peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gamma (*engl. PPARγ receptor, peroxysome proliferator-activated receptor gamma*) u jezgri. Aktivirani PPARγ receptor mijenja ekpresiju gena koji sudjeluju u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i lipida (Inzucchi 2002). TZD potiču redistribuciju uskladištenih triglicerida iz visceralnog u potkožno masno tkivo. Potkožni odjeljak

masnog tkiva manje je podložan lipolizi i samim time je smanjena razina cirkulirajućih FFA. Na molekularnoj razini TZD smanjuju koncentracije proupalnih citokina TNFα i IL-6 te povećavaju koncentraciju adiponektina. Nadalje, imaju važnu ulogu i u adipogenezi (Stumwoll et al. 2005). Osim u masnom tkivu TZD povećavaju osjetljivost na inzulin i u mišićnim stanicama povećavajući unos glukoze. Ovaj učinak bi mogao biti posredovan signalima između masnog tkiva i mišića. Smatra se da su ti medijatori leptin, FFA, TNFα, adiponektin i rezistin (Inzucchi 2002). Uz to što smanjuju inzulinsku rezistenciju, TZD imaju i zaštitni učinak na β-stanice. U studijama provedenima s roziglitazonom (DREAM studija) i pioglitazonom (ACT NOW studija) pokazano je preventivno djelovanje glitazona u progresiji IGT u DMT2 (DeFronzo 2009).

Doziranje. Pioglitazon se uzima jednom na dan uz obrok ili neovisno o hrani. Početna doza je 15-30 mg i može se postupno povećavati do maksimalnih 45 mg/dan. Ako se kombinira s inzulinom, može se nastaviti s istim dozama inzulina nakon uvođenja pioglitazona u terapiju. U slučaju hipoglikemije, dozu inzulina treba smanjiti. Kod starijih bolesnika (do 75 godina) i bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina > 4 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. Ne smije se koristiti kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i kod bolesnika na dijalizi (za dijalizirane bolesnike nema podataka) [HALMED 2012, Sažetak opisa svojstava lijeka Pioglitazon].

Učinci. Pioglitazon smanjuje vrijednost HbA_{1c} za 0.5 % - 1.5 %. Povoljno utječe na sniženje triglicerida (do 26 %) u plazmi i povisuje HDL kolesterol (do 13 %). Doprinosi povećanju tjelesne mase (0.7-3.5 kg) i snižava sistolički i dijastolički krvni tlak. Djeluje povoljno na mikroalbuminuriju i usporava zadebljanje intime i medije krvnih žila (DeFronzo 1999, Matthaei et al. 2009).

Nuspojave. Zbog preraspodjele masnog tkiva u ekstraabdominalni dio dolazi do povećanja tjelesne mase. Moguća je pojava retencije tekućine s edemima (6 % - 9 %), kongestivno zatajenje srca, flatulencija, anemija, makularni edem, glavobolje, frakture distalnih dijelova gornjih i donjih udova kod žena, oštećenje funkcije jetre (rijetko). Hipoglikemija se ne javlja u monoterapiji, već kod kombinacije sa SU (Matthaei et al. 2009).

Kontraindikacije. Kontraindikacije za primjenu pioglitazona su:

- poremećaji jetrene funkcije
- preboljelo kongestivno zatajenje srca ili prisutno kongestivno zatajenje srca (NYHA I-IV)
- trudnoća i dojenje
- preosjetljivost na pioglitazon
- dijabetička ketoacidoza ili dijabetička koma (Matthaei et al. 2009).

Primjena. U liječenju pioglitazon može biti monoterapija u slučaju kontraindikacija ili nepodnošljivosti metformina. U obzir dolazi i kombinacija s metforminom ili derivatima/analozima SU. Pioglitazon može ići i u kombinaciji s inzulinom (Matthaei et al. 2009).

8.2.1.5. Lijekovi na bazi inkretina

Djelovanje inkretina je poremećeno u DMT2, stoga je povišenje koncentracija inkretinskih hormona jedan od novijih pristupa u liječenju. Postoje inkretinski mimetici i inhibitori enzima DDP-4 (Peters 2010).

8.2.1.5.1. Inkretinski mimetici

Djelovanje. Predstavnici su eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid i dulaglutid. Inkretinski mimetici (agonisti i analozi) su peptidi koji se vežu za GLP-1-receptor i aktiviraju ga. DDP-4 ih ne razgrađuje zbog različite molekularne strukture u odnosu na endogeni GLP-1. Djeluju ovisno o koncentraciji glukoze pa se pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi ne javlja hipoglikemijski učinak. Dijelimo ih na kratkodjelujuće (eksenatid i liksisenatid) i dugodjelujuće (eksenatid u formulaciji produljenog oslobađanja, liraglutid, albiglutid, dulaglutid) agoniste GLP-1-receptora (Tella & Rendell 2015).

Doziranje. Ovi lijekovi se nalaze u napunjenim brizgalicama (penovima) i apliciraju se supkutano. Početna doza za eksenatid je 5 μg dvaput dnevno, prije doručka i prije večere. Ako regulacija glikemije nije zadovoljavajuća, a bolesnik tolerira lijek, nakon 4 tjedna se može doza povećati na 10 μg dvaput dnevno (Matthaei et al. 2009). Početna doza za liraglutid je 0.6 mg jedanput na dan neovisno o obrocima. Za najmanje 7 dana doza se može povisiti na 1.2 mg jednom dnevno. U slučaju neželjene regulacije glikemije, doza se može povisiti na najviše 1.8 mg dnevno (HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka Victoza 2012).

Učinci. Prosječno snižavaju HbA_{1c} od 0.62 % do 1.16 %. Dovode do redukcije tjelesne mase u rasponu od 0.7 do 1.3 kg. Eksenatid i liraglutid dovode do gubitka od 2.3 do 5.5 kg. Snižavaju sistolički arterijski tlak za nekoliko mm Hg. Nemaju velik rizik za pojavu hipoglikemije (Shyangdan et al. 2010).

Nuspojave. Najčešći štetni učinci pojavljuju se vezano uz gastrointestinalni sustav (mučnine, nagoni na povraćanje, povraćanje i proljevi). Ove nuspojave se javljaju na početku liječenja ili nakon povisivanja doze, stoga doze treba povisivati postupno. Kod otprilike 45 % bolesnika liječenih eksenatidom i 8.6 % bolesnika liječenih liraglutidom javljaju se protutijela koja nisu povezana sa štetnim učincima. Moguć je razvoj akutnog pankreatitisa. Porast koncentracija kalcitonina moguć je kod liječenja liraglutidom. Hipoglikemije su moguće kod liječenja u kombinaciji s derivatima SU ne prilagodi li se doza derivata SU (Matthaei et al. 2009; HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka Victoza 2012).

Kontraindikacije. U primjeni inkretinskih mimetika kontraindikacije su:

- preosjetljivost na djelatnu tvar
- DMT1
- dijabetička ketoacidoza

- DMT2 u slučaju oštećenja β-stanica koje zahtijeva primjenu inzulina u liječenju
- gastrointestinalne bolesti sa smanjenim motilitetom (npr. gastropareza)
- teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- bolesnici mlađi od 18 godina (Matthaei et al. 2009).

Primjena. Inkretinski mimetici su pogodni za primjenu u pretilih bolesnika kod kojih kontrola glikemije uz terapiju s najmanje 2 OAD-a primijenjenim u maksimalnim dozama nije unutar ciljnih okvira (Matthaei et al. 2009). Moguća je njihova primjena kao monoterapija (Nelson et al. 2007). Koriste se u dvojnoj kombinaciji s metforminom, derivatima SU ili TZD, ili u trojnoj kombinaciji (metformin i derivati SU, metformin i TZD, metformin i bazalni inzulin) [Peters 2010].

8.2.1.5.2. Inhibitori DDP-4

Djelovanje. Predstavnici su sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin i saksagliptin. Ovi lijekovi inhibiraju enzim DDP-4 i time povisuju koncentraciju endogenih inkretina GLP-1 i GIP. Učinak im ovisi o koncentraciji glukoze (Scheen 2012).

Doziranje. Uzimaju se oralno, neovisno o obroku. Sitagliptin se primjenjuje jednom na dan u dnevnoj dozi od 100 mg. Vildagliptin se uzima dva puta na dan po 50 mg. Dozu treba smanjiti u kombinaciji s derivatima SU zbog moguće hipoglikemije (Matthaei et al. 2009) te u odnosu na funkciju bubrega.

Učinci. Smanjuju HbA_{1c} prosječno za 0.74 %. Ne utječu na tjelesnu masu. Na animalnim modelima pokazuju pozitivan učinak na morfologiju i funkciju β-stanica gušterače (Matthaei et al. 2009).

Nuspojave. Sitagliptin i vildagliptin se dobro podnose. Mogu se javiti gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, proljev), ali podjednakom učestalošću kao i kod placeba. Javlja se nešto veći broj nazofaringitisa (više uz sitagliptin), infekcija mokraćnog sustava i glavobolja (uz vildagliptin). Kada se vildagliptin uzme u većoj dozi nego je preporučeno, moguća je pojava poremećaja jetrene funkcije koja se vraća u normalnu nakon prestanka uzimanja lijeka (Matthaei et al. 2009).

Kontraindikacije. Inhibitori DPP-4 su kontraindicirani kod:

- DMT1
- bolesnika mlađih od 18 godina
- trudnoće
- umjerenog ili teškog zatajenja jetre (klirens kreatinina < 50 ml/min)
- oštećenja jetre ili povišenja transaminaza 3 puta više od normalnog za vildagliptin (Matthaei et al. 2009).

Primjena. Moguća je primjena kao monoterapija, dvojna kombinacija s metforminom, derivatima SU ili pioglitazonom, trojna kombinacija uz metformin i SU te u kombinaciji s inzulinom (Matthaei et al. 2009).

8.2.1.6. Inhibitori α-glukozidaza

Djelovanje. Predstavnici ove skupine lijekova su akarboza i miglitol (nije registriran u RH). Akarboza je kompetitivni inhibitor enzima koji se nalaze na četkastoj membrani stanica u proksimalnom dijelu tankog crijeva. α-glukozidaze su enzimi koji razgrađuju složene ugljikohidrate i disaharide u monosaharide. Inhibicijom ovih enzima usporava se razgradnja i apsorpcija ugljikohidrata i smanjuje porast postprandijalne glukoze. Inhibitori α-glukozidaza zapravo ne djeluju na neki od patofizioloških poremećaja u podlozi DMT2 (Inzucchi 2002).

Doziranje. Akarboza se uzima s obrokom koji sadržava složene ugljikohidrate. Početna doza je 25 mg jednom ili dvaput na dan. Treba početi s manjim dozama i postepeno povećavati da se umanje gastrointestinalne smetnje. Doza se može povećavati svakih 2-4 tjedna za 25 mg po danu. Maksimalna doza je 75-100 mg dva ili tri puta na dan (DeFronzo 1999).

Učinci. AGI snižavaju vrijednosti HbA_{1c} za 0.5 % - 1 %. Očekivano, najveći učinak akarboza ostvaruje snižavanjem postprandijalne glukoze i to za 2.2-2.8 mmol/l. Koncentraciju glukoze natašte smanjuje za 1.4-1.7 mmol/l. Umjereno snižava vrijednosti triglicerida u plazmi, ne utječe na tjelesnu masu (nema malapsorpcije) i ne uzrokuje hipoglikemije (DeFronzo 1999, Inzucchi 2002).

Nuspojave. Najizraženiji štetni učinci vezani su uz gastrointestinalni sustav. Nadutost, abdominalna bol, proljev i flatulencija javljaju se kod do 30 % bolesnika. Smanjenju nuspojava pridonosi manja doza akarboze u početku liječenja i postepeno povećanje doze. Visoke doze (200-300 mg) povezane su s povišenjem serumskih aminotransferaza. Nakon prestanka liječenja akarbozom, nalazi jetrene funkcije se normaliziraju. Hipoglikemije se javljaju ako se akarboza uzima s derivatima SU i liječi se uzimanjem čiste glukoze, a ne složenih ugljikohidrata (DeFronzo 1999).

Kontraindikacije. Kontraindikacije za primjenu AGI su:

- bolesnici mlađi od 18 godina
- trudnoća
- kronične upalne bolesti crijeva
- hernije, spastični kolon, ileus i subileus
- ciroza
- teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 25 ml/min) [DeFronzo 1999, Matthaei et al. 2009].

Primjena. Akarboza u liječenju DMT2 može biti monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima. Kao monoterapiju mogu je uzimati bolesnici koji imaju blago povećanje

koncentracije glukoze natašte i bolesnici koji imaju kontraindikacije ili ne podnose druge OAD-e (DeFronzo 1999). No zbog ograničene učinkovitosti u monoterapiji, preporučuje se u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima (Wang et al. 2013).

8.2.1.7. SGLT2 inhibitori

Djelovanje. Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 su najnovija skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti. Predstavnici su kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin. Povećavaju izlučivanje glukoze urinom pa dolazi do pada koncentracije glukoze u krvi (Vasilakou et al. 2013, Syed et al. 2015).

Doziranje. Primjenjuju se jednom na dan u obliku tablete. Preporučena doza za dapagliflozin je 10 mg jedanput na dan. Preporučena početna doza za empagliflozin je 10 mg jednom na dan i može se povećati na 25 mg na dan. Za kanagliflozin preporučena početna doza je 100 mg jedanput na dan i može se povećati do 300 mg na dan. U kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti moguć je razvoj hipoglikemije pa treba prilagoditi dozu (European Medicines Agency 2016).

Učinci. Prosječno snižavaju HbA_{1c} za 0.66 % i smanjuju tjelesnu masu za 1.8 kg s malim rizikom za razvoj hipoglikemije. Dovode do sniženja sistoličkog (prosječno za 3.77 mmHg) i dijastoličkog (prosječno za 1.75 mmHg) arterijskog tlaka u odnosu na placebo (Vasilakou et al. 2013). Rezultati *EMPA-REG OUTCOME* studije pokazuju pozitivan učinak empagliflozina na kardiovaskularna zbivanja. Pokazalo se da empagliflozin smanjuje rizik od kardiovaskularnih smrtnih ishoda za 38 %, smanjuje broj hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca za 35 % i smanjuje rizik od smrti svih uzroka za 32 % (Zinman et al. 2015).

Nuspojave. Najučestaliji štetni učinci su vulvovaginalna kandidijaza, infekcije mokraćnog sustava, poliurija ili polakisurija. Mogu se javiti posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija i hipotenzija uslijed osmotske diureze. Mogu se javiti reverzibilna povišenja kreatinina u serumu. Uz kanagliflozin je moguća pojava prijeloma zbog povećanog lučenja kalcija mokraćom, ova povezanost se ispituje. Prijavljeni su teški slučajevi dijabetičke ketoacidoze čiji mehanizam nastanaka još nije do kraja razjašnjen (European Medicines Agency – Sažetak opisa svojstava lijeka Forxiga, Invokana i Jardiance 2016).

Kontraindikacije. Teško oštećenje jetre kontraindikacija je za kanagliflozin i empagliflozin, a dozu dapagliflozina treba prilagoditi. Ne preporučuju se bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije kod kojih je eGFR manja od 60 ml/min/1.73m^2, dok se kod eGFR manje od 45 ml/min/1.73m^2 primjena ovih lijekova mora prekinuti (European Medicines Agency – Sažetak opisa svojstava lijeka Forxiga, Invokana i Jardiance 2016).

Primjena. Mogu se koristiti kao monoterapija kod bolesnika koji ne toleriraju metformin ili u kombinaciji s ostalim lijekovima za liječenje šećerne bolesti ukoliko se njima nije postigla uspješna regulacija glikemije (European Medicines Agency 2016).

8.2.1.8. Inzulini

Na raspolaganju su nam četiri skupine inzulinskih pripravaka: brzodjelujući inzulini, kratkodjelujući inzulini, inzulin srednjedugog djelovanja i dugodjelujući inzulini (*tablica 6*). Proizvode se rekombinantnom DNA-tehnologijom. Razlikuju se prema redoslijedu aminokiselina, koncentraciji, topljivosti, vremenu nastupa i trajanju djelovanja. Humani analozi imaju zamijenjen slijed aminokiselina što sprječava agregaciju u otopini i dovodi do brže apsorpcije nakon supkutane primjene (Nolte 2011).

Tablica 6. Pripravci inzulina. Prema: Nolte 2011, Kalra & Gupta 2015.

PRIPRAVAK INZULINA	PODRIJETLO
INZULINI BRZOG DJELOVANJA	
1. lispro inzulin	humani analog
2. aspart inzulin	humani analog
3. glulizin inzulin	humani analog
INZULINI KRATKOG DJELOVANJA	
1. regularni inzulin	humani
INZULINI SREDNJEDUGOG DJELOVANJA	
1. NPH inzulin[1]	humani
INZULINI DUGOG DJELOVANJA	
1. detemir inzulin	humani analog
2. glargin inzulin	humani analog
3. degludek inzulin	humani analog
FIKSNE MJEŠAVINE INZULINA	
1. lispro inzulin + lispro inzulin s protaminom	humani analog
2. aspart inzulin + aspart inzulin s protaminom	humani analog
3. NPH inzulin + regularni inzulin	humani

[1] NPH inzulin - neutralni protamin Hagedorn inzulin

Inzulini brzog djelovanja. Inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin su brzodjelujući inzulinski analozi. Uzimaju se neposredno prije obroka te tako oponašaju prandijalni inzulin. Imaju brzo vrijeme nastupa djelovanja (početak djelovanja unutar 5-15 min, a vršni učinak za 30-90 min), a ukupno djelovanje im ne traje duže od 4-5 sati zbog čega je smanjena vjerojatnost nastupa kasne hipoglikemije. Među dostupnim inzulinima brzodjelujući inzulini imaju najmanju varijabilnost u apsorpciji (oko 5 %). To su pripravci bistre otopine neutralnog pH. Prigodni su za primjenu putem inzulinske pumpe (Nolte 2011).

Inzulini kratkog djelovanja. Regularni inzulin je kratkodjelujući inzulin. Za razliku od brzodjelujućih inzulina, molekule regularnog inzulina stvaraju agregate heksamera inzulina koji se nakon subkutanog injiciranja prvo cijepaju na dimere, a zatim na monomere. Zbog toga postoje tri različite brzine apsorpcije i kao posljedica toga odgođen početak djelovanja i produžen učinak. Bolesnici bi trebali regularni inzulin uzeti 30-45 min prije jela da se uskladi dostupnost injiciranog inzulina i apsorpcije ugljikohidrata. Početak djelovanja je unutar 30-60 min, vršni učinak se postiže za 2-3 sata i učinak traje 5-8 sati. Varijabilnost apsorpcije je oko 25 %. Također se nalazi u obliku bistrih pripravaka, neutralnog pH s dodatkom cinka. Regularni inzulin može se koristiti intravenski jer tada dolazi do brze disocijacije na monomere pa je pogodan za intravensko liječenje dijabetičke ketoacidoze (Nolte 2011).

Inzulin srednjedugog djelovanja. NPH (neutralni protamin Hagedorn ili izofan) inzulin je srednjedugodjelujući inzulin. Dolazi u obliku mutne suspenzije u kombinaciji s proteinom protaminom i cinkovim ionima. Nakon supkutane primjene tkivni enzimi razgrade protamin pa počinje apsorpcija inzulina. Dakle, protamin odgađa apsorpciju i početak djelovanja. NPH inzulin počinje djelovati unutar 2-4 sata, vršni učinak se potiže unutar 4-10 sati, a trajanje učinka je 10-16 sati. Budući da ne oponaša u potpunosti profil fiziološkog bazalnog inzulina, može povećati rizik od nastanka noćnih hipoglikemija. Varijabilnost apsorpcije iznosi oko 50 %. Suspenzija NPH inzulina je neutralnog pH u fosfatnom puferu (DeWitt & Hirsch 2003, Nolte 2011).

Inzulini dugog djelovanja. Inzulin glargin, inzulin detemir i inzulin degludek su dugodjelujući analozi inzulina sa sporim nastupom učinka pa oponašaju bazalni inzulin. Inzulin glargin je topiv u kiselom pH (pH 4), ali pri neutralnom (tjelesnom) pH stvara mikroprecipitate u supkutanom tkivu. Molekule inzulina se polako kontinuirano otpuštaju i oponašaju bazalnu sekreciju inzulina bez vršnih koncentracija. Početak djelovanja je za 1-1.5 sati, a učinak traje 20-24 sata. Novija formulacija glargina omogućila je trajanje čak do 36 sati. Inzulin glargin se najčešće uzima jednom dnevno, iako se ukupna dnevna doza može razdijeliti na dvije podijeljene doze. Ne smije se miješati s drugim inzulinima zbog svoje topivosti pri kiselom pH. Inzulin detemir se reverzibilno veže za albumin. Početak djelovanja je unutar 1-2 sata, a trajanje učinka je do 24 sata. Uzima se jednom ili dvaput na dan. Nakon supkutane aplikacije inzulina degludek dolazi do stvaranja multiheksamera koji stvaraju depo inzulina. Degludek se stalno sporo otpušta u cirkulaciju i učinak mu traje dulje od 42 sata. Primjenjuje se jednom dnevno. Inzulini dugog djelovanja imaju manji rizik za razvoj noćnih hipoglikemija u odnosu na HPH inzulin (Nolte 2011, Kalra & Gupta 2015).

Mješavine inzulina. Predmiješani inzulinski pripravci (bifazični inzulini) mješavina su brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulina s istim inzulinom kristaliziranog s protaminom. Suspenzije dolaze u raznim omjerima (25/75, 30/70 i 50/50). Ovime se pokrivaju potrebe za bazalnim i prandijalnim inzulinom. Oni povećavaju tjelesnu masu i dovode do više blažih hipoglikemija (Warren et al. 2004, Elizarova et al. 2014).

Nuspojave. Popratni štetni učinci inzulinskog liječenja mogu biti:

- hipoglikemija
- alergijske reakcije
- prolazne smetnje vida
- imunološka rezistencija na inzulin
- lipodistrofija.

Najčešća komplikacija inzulinskog liječenja je hipoglikemija koja nastaje zbog dane prevelike doze inzulina, povišene bioraspoloživosti inzulina, povećane osjetljivosti na inzulin, jakog fizičkog napora, propuštenih obroka ili ostalih čimbenika (npr. alkohol, neki lijekovi). Alergijska reakcija na inzulin je rijetka i radi se o reakciji rane preosjetljivosti (tip 1). Najčešće se javlja lokalno na mjestu primjene inzulina u obliku eritema sa svrbežom koji spontano nestaje kroz 24 sata. Prolazne smetnje vida javljaju se zbog osmotskih promjena u leći. Imunološka rezistencija na inzulin javlja se zbog protuinzulinskih IgG protutijela. Lipodistrofija je komplikacija koja se sve manje javlja nakon prijelaza s pripravaka inzulina životinjskog podrijetla na primjenu humanih inzulina i humanih analoga inzulina. Može se prevenirati tako da se svaki dan mijenja mjesto supkutanog injiciranja inzulina (Piljac & Metelko 2009, Nolte 2011).

Sustavi za primjenu inzulina. Inzulin se može primijeniti putem inzulinske štrcaljke (*pen*) i inzulinske pumpe-uređaja za kontinuiranu supkutanu infuziju inzulina (*engl. CSII, continuous subcutaneous insulin infusion*) [Nolte 2011].

Indikacije za primjenu inzulina u DMT2. Kod osoba s DMT2 primjena inzulinske terapije je indicirana u stanjima:

- kada se odgovarajuća kontrola glikemije nije uspjela postići uz promjenu životnog stila (prehrane i tjelovježbe) i maksimalnih dopuštenih doza OAD-a i ostalih neinzulinskih hipoglikemika
- kod bolesnika koji se liječe OAD-om, u slučaju kirurških zahvata ili težih infekcija, privremeno se daje inzulin
- kod trudnica sa DMT2 i trudnicama sa gestacijskom šećernom bolešću koje nisu optimalno kontrolirane
- u akutnim komplikacijama DM (ketoacidozi, hiperosmolarnoj komi, laktacidozi)
- u slučaju kontraindijacija za primjenu OAD-a (Aganović & Metelko 2008, Matthaei et al. 2009).

Primjena. Kratkodjelujući inzulini mogu se kombinirati s oralnim hipoglikemicima. Također, mogu se koristiti sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinima. NPH-inzulin koristi se u mješavinama s regularnim i brzodjelujućim inzulinima. Može se primijeniti u dvije dnevne doze kao bazalni inzulin. Dugodjelujući inzulini se najčešće injiciraju jednom dnevno zbog svog dugog trajanja učinka i pokrivaju djelovanje bazalnog inzulina.

Postoji nekoliko shema u liječenju inzulinom: tzv. *bazal-oral* shema, *bazal-bolus* shema i *bazal-plus* shema. Kombinacija oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika s jednom dozom bazalnog inzulina predstavlja *bazal-oral* shemu. Kada se ovaj način liječenja intenzivira još jednom do dvije injekcije brzodjelujućeg inzulina, govorimo o *bazal-plus* shemi. U *bazal-bolus* shemi koristi se jedna do tri doze bifazičnih inzulina ili primjenjuje intenzivirana terapija inzulinom. Moguće je uvesti samo brzodjelujuće (prandijalne) inzuline 2 do 4 puta na dan prije velikih obroka uz metformin (Raccah et al. 2007).

8.2.2. TRADICIONALNI STUPNJEVITI PRISTUP

Tradicionalni pristup u liječenju DMT2 sastoji se od terapijskih koraka u kontroli glikemije. Ovaj pristup nije utemeljen na patofiziološkim poremećajima bolesti, već ima za cilj reducirati koncentraciju glukoze u plazmi (DeFronzo 2009). Prvi korak je pravilna prehrana i pojačana tjelesna aktivnost (tjelovježba). Ova promjena životnog stila doprinosi boljoj regulaciji šećerne bolesti, ali vrlo često je nedostatna te se prelazi na sljedeći korak koji je liječenje jednim od OAD-a. Budući da ni to često nije dovoljno, sljedeći korak je titracija lijeka na najveću preporučenu dozu. Zadnja stepenica je uvođenje kombinacije lijekova (kombinacija OAD-a i kombinacija OAD-a i inzulina). Problem je kod ovog konzervativnog pristupa što se odgađa postizanje i održavanje ciljnih parametara u regulaciji glikemije, tj. postizanje zadovoljavajuće razine HbA_{1c}. Multidisciplinarna grupa koju sačinjavaju institucije i organizacije iz cijelog svijeta koje se bave šećernom bolešću *The Global Partnership for Effective Diabetes Management* (*The Global Partnership*) dala je preporuku da se kao parametar dobre regulacije glikemije uzima $HbA_{1c} < 6.5\%$ ili koncentracija glukoze u plazmi natašte od 6.0 mmol/l u slučaju kada nije moguće mjeriti HbA_{1c}. Postoji nekoliko istraživanja koja pokazuju učinkovitost promjena stila života u regulaciji glikemije, no u kliničkoj praksi ovo nije uspješna metoda liječenja i njome se rijetko postiže ciljna regulacija glikemije. Ovaj pristup se sve više napušta iz razloga što prođe dugo vremena prije nego li se prijeđe na sljedeći korak u liječenju. Za to vrijeme bolesnici su loše regulirani i izloženi duljim razdobljima hiperglikemije koja povećavaju rizik od razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Utvrđeno je da čak i kraća razdoblja hiperglikemije povećavaju rizik za razvoj komplikacija (Del Prato et al. 2005).

8.2.3. KOMBINIRANA TERAPIJA

Da bi se izbjegla razdoblja loše regulacije glikemije koja su prisutna u tradicionalnom stupnjevitom pristupu, danas se ovaj način liječenja DMT2 napušta i okreće se kombiniranoj terapiji, odnosno ranom intenziviranju terapije. Kombinirana terapija je proaktivni pristup čiji je cilj čim prije dovesti parametre glikemije u okvir željenih ciljnih vrijednosti. Zapravo se radi o istim koracima kao i kod konzervativnog pristupa, ali oni idu mnogo brže jedan za drugim pa se time bolje i brže postiže

kontrola glikemije i poboljšava briga za bolesnika. U stupnjevitom pristupu najprije se ide do maksimalnih preporučenih doza koje povećavaju učestalost štetnih učinaka (hipoglikemije i gastrointestinalnih smetnji) bez dodatnih poboljšanja u glikemijskom profilu u odnosu na maksimalnu učinkovitu dozu. Za razliku od toga, rana primjena kombinirane terapije u submaksimalnim dozama lijekova djeluje i na bolju kontrolu bolesti i smanjuje broj nuspojava (Del Prato et al. 2005).

Prema bazi podataka Kaiser Permanente Northwest između 1994. i 2002. proteklo je i više od godine dana u stupnjevitom pristupu između prijelaza s monoterapije OAD-om na kombinaciju OAD-a, a za to vrijeme HbA_{1c} nije bio u okviru ciljnih vrijednosti. Tako su bolesnici bili na monoterapiji metforminom prosječno 14.5 mjeseci i derivatima sulfonilureje 20.5 mjeseci s vrijednošću HbA_{1c} 8 % dok im se zamijenio ili dodao drugi OAD u liječenje (Brown et al. 2004).

Sve je više argumenata koji podupiru promjenu pristupa u liječenju DMT2 i zaokret prema identifikaciji bolesnika i njihovom ranom liječenju da bi se smanjili morbiditeti i smrtnost povezani s uznapredovanom šećernom bolešću (Stolar 2010).

Liječnik terapiju prilagođava individualno bolesniku i time poboljšava skrb bolesnika. U odabiru lijekova u liječenju treba, kada je to god moguće, uzeti u obzir fenotip bolesnika, životnu dob, vrijednost HbA_{1c}, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, prisutnost komplikacija, komorbiditete, rizik za razvoj hipoglikemije, učinkovitost lijeka, cijenu lijeka i moguće nuspojave. Npr. kod bolesnika kojem bolest već dugo traje, izbjegavat ćemo liječenje inzulinskim sekretagozima jer je veća vjerojatnost da su β-stanice dosta oštećene (Del Prato et al. 2005).

The Global Partnership predlaže da se krene zajedno s monoterapijom i promjenom životnog stila kod bolesnika kod kojih je u vrijeme dijagnosticiranja DMT2 vrijednost HbA_{1c} manja od 9 %. Ako se za 3 mjeseca ne postigne HbA_{1c} manji od 6.5 %, savjetuje se uvođenje kombinirane terapije uz daljnje provođenje dijete i tjelovježbe. U slučaju da je u vrijeme dijagnosticiranja bolesti HbA_{1c} jednak ili veći od 9 %, inicijalna terapija je kombinirana terapija ili inzulin zajedno s modifikacijom životnog stila. Cilj je intenzivirane (kombinirane) terapije da se u razdoblju od 6 mjeseci kod bolesnika postigne optimalna regulacija glikemije $HbA_{1c} < 6.5$ % (Del Prato et al. 2005).

Najbolji ishod i najviše koristi od intenziviranog i agresivnog pristupa sa strožom regulacijom glikemije imat će bolesnici kojima je početna vrijednost HbA_{1c} manja od 8 % i koji nemaju kardiovaskularnih bolesti. Stariji bolesnici, kod kojih bolest dugo traje, prisutni su komorbiditeti i bolest je uznapredovala, neće postići značajnu prednost i korist od intenziviranog pristupa. Još jednom se naglašava važnost individualiziranog pristupa gdje se važu prednosti uspješnije kontrole glikemije i rizici liječenja, osobito hipoglikemije (Inzucchi et al. 2015, Rahelić et al. 2016).

Za uspješno liječenje bolesti, osobito kod novodijagnosticiranih bolesnika, treba učestalo mjeriti i pratiti glikemiju i HbA_{1c}. Prema smjernicama ADA-e HbA_{1c} treba određivati svakih 3-6 mjeseci. Bolesnici koji redovito provode samokontrole vrijednosti glukoze, bolje razumiju svoju bolest i bolje postižu ciljne vrijednosti pa su i više motivirani za liječenje (Del Prato et al. 2005).

Osim zbrinjavanja hiperglikemije, treba liječiti i komorbiditete vezane uz DMT2 koji doprinose razvoju teških komplikacija. Značajni prediktori kardiovaskularnih zbivanja jesu povišene razine kolesterola, triglicerida, krvnog tlaka i pušenje. U liječenju treba primijeniti holistički pristup te liječiti hiperglikemiju, dislipidemiju i hipertenziju jednako intenzivnim pristupom da se postigne najbolji ishod za bolesnika (Del Prato et al. 2005).

8.2.4. ZNAČAJ KOMBINIRANE (INTENZIVIRANE) TERAPIJE

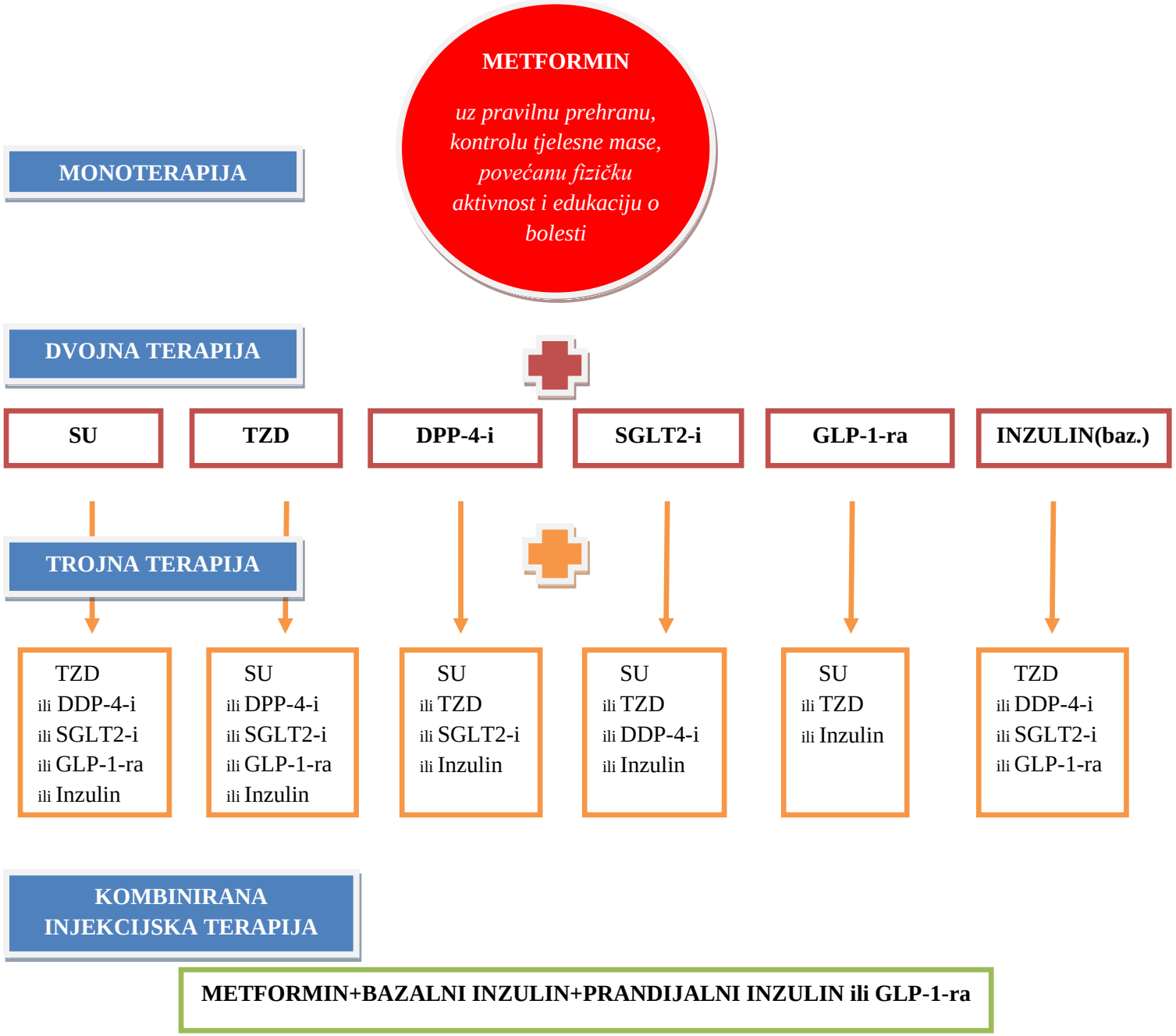
Prema podatcima iz Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab za 2014. godinu čak 72.27 % bolesnika sa šećernom bolešću u Hrvatskoj nije postiglo optimalnu kontrolu glikemije (HbA_{1c} manji od 6.5 %). Dobru regulaciju sistoličkog krvnog tlaka (do 130 mmHg) ima tek 58.74 % bolesnika. Isto tako, ukupni kolesterol je manji od 4.5 mmol/l kod samo 34.49 % bolesnika (HZJZ 2015). Ovi nabrojeni parametri (glikemija, krvni tlak, ukupni kolesterol) čimbenici su rizika za razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti.

U Republici Hrvatskoj oko 60 % bolesnika sa DMT2 ima kronične komplikacije. Najčešća komplikacija je retinopatija koja dovodi do sljepoće. Sljedeća po učestalosti je periferna neuropatija koja je čimbenik rizika za razvoj dijabetičkih ulkusa, dijabetičkog stopala i amputacije. Šećerna bolest je glavni uzrok gubitka bubrežne funkcije pa ti bolesnici moraju ići na dijalizu. A najgora posljedica šećerne bolesti je smrtni ishod. Oboljeli žive 5-10 godina kraće od osoba koje nemaju šećernu bolest i imaju do 6 puta veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti koje su uzrok smrti 50 % oboljelih.

Komplikacije predstavljaju socijalni teret za bolesnika i ekonomsko opterećenje za zdravstveni sustav i društvo. Posljedice komplikacija su nesposobnost za rad, invalidnost i smanjena kvaliteta života oboljelih. Najveći udio troškova u liječenju šećerne bolesti odnosi se upravo na liječenje komplikacija koje su najčešći uzrok hospitalizacija. Prema analizi troškova liječenja šećerne bolesti iz 2009. godine koji su iznosili 2.5 milijardi kuna, 85.72 % sredstava je utrošeno na liječenje komplikacija, 8.75 % na lijekove (oralne antidijabetike i inzulin) i za redovite kontrole 5.53 %.

U Hrvatskoj je provedeno istraživanje koje je imalo za cilj ispitati učinkovitost intenziviranog nadzora bolesnika s DMT2 u smanjenju troškova liječenja. Učinjeni su zdravstveno-ekonomski modeli razvoja kroničnih komplikacija i smrtnosti, simulirale su se dvije strategije liječenja u trajanju od 10 godina i procijenio se dugoročni ishod na komplikacije i troškove. U simulaciji su korišteni podaci iz 2009. godine. Jedna strategija je imala dosadašnji pristup u liječenju koji se temeljio na regulaciji metaboličkih pokazatelja. Druga strategija je bila intenzivirani pristup kojoj je zadatak bio što ranije početi liječenje hiperglikemije, regulirati krvni tlak i lipidni status. Kao što je i očekivano, analize su pokazale da raniji i intenzivirani početak liječenja bolesti dovodi do manjeg broja komplikacija i smrtnih ishoda te samim time i smanjenja troškova (oko 2 milijarde kuna). Najveće uštede su se pokazale u smanjenju troškova hospitalizacije, rehabilitacije i dijalize koje predstavljaju okosnicu u zbrinjavanju kroničnih komplikacija (Šarić et al. 2013).

8.2.5. ZAJEDNIČKE PREPORUKE *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION I EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD)*



Slika 2. Preporuke ADA-e i EADS-a za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Prilagođeno prema izvornoj slici: Inzucchi 2015. Objašnjenje slike je u tekstu. **DPP-4-i** – inhibitori DPP-4, **GLP-1-ra** – agonisti GLP-1 receptora, **inzulin (baz.)** – bazalni inzulin, **SGLT2-i** – inhibitori SGLT2, **SU** – derivati sulfonilureje, **TZD** – tiazolidindioni

Na *slici 2* je prikazan preporučen pristup u liječenju hiperglikemije utemeljen na zajedničkom dogovoru američkih (*ADA*) i europskih (*EASD*) stručnjaka, a isti pristup vrijedi i u hrvatskim smjernicama.

Metformin je zlatni standard za početak medikamentnog liječenja DMT2. Naravno, uz njega, ali i ostale lijekove tijekom liječenja, treba voditi brigu o prehrani, tjelesnoj aktivnosti i tjelesnoj masi. Bolesnik treba proći edukaciju o bolesti. Metformin je dobar kao početna terapija zbog svojeg djelovanja na glukoneogenezu, niskog rizika za razvoj hipoglikemije, povoljnog djelovanja na tjelesnu masu i niske cijene.

Ukoliko ovim načinom liječenja bolest nije stavljena pod kontrolu unutar 3 mjeseca, preporuča se metformin u kombinaciji s jednim lijekom iz sljedećih skupina (TZD, DPP-4 inhibitori, agonisti GLP-1 receptora, SGLT2 inhibitori, derivati/analozi SU ili bazalni inzulin) kao dvojna terapija s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Nije nužno odabrati lijekove redoslijedom kao na *slici 2*, oni su tu poredani kako su se povijesno pojavljivali. Lijekovi se biraju tako da se složi najbolja terapija za bolesnika, individualiziranim pristupom kako je već ranije opisano. Treba odabrati takav način da postignemo što bolju moguću regulaciju glikemije uz najmanji rizik od nuspojava. Ako osoba ima kontraindikaciju ili ne podnosi metformin, inicijalno liječenje može se započeti nekim lijekom iz navedenih skupina. Analozi SU (glinidi) mogu se koristiti umjesto derivata SU kod bolesnika koji razvijaju hipoglikemije kod liječenja derivatima SU ili imaju nepravilan raspored obroka. Druge skupine koje još postoje (npr. inhibitori α-glukozidaza) nisu navedene zbog svog slabijeg učinka, učestalosti primjene ili ograničavajućih nuspojava. O inicijalnom uvođenju dvojne terapije treba razmišljati kod bolesnika kod kojih je pri postavljanju dijagnoze vrijednost $HbA_{1c} \geq 9.00$ %.

Ako se nakon 3 mjeseca liječenjem dvojnom terapijom nisu uspjele postići željene vrijednosti HbA_{1c}, može se uvesti treći lijek u trojnu terapiju. Dakle, uz metformin i jedan lijek iz skupine za dvojnu terapiju pridružuje se jedan od lijekova iz skupine u stupcima za trojnu terapiju. Prema DeFronzu i suradnicima učinkovitom kombinacijom se smatra kombinacija metformina, tiazolidindiona i analoga GLP-1 zbog djelovanja na temeljne patofiziološke mehanizme (DeFronzo et al. 2013).

Neki bolesnici unatoč trojnoj terapiji ne postižu dobru regulaciju bolesti. Nakon 3 mjeseca neuspješne trojne kombinacije treba razmotriti uvođenje bazalnog inzulina u liječenje. Odobreno je i dodavanje jedne do triju doza brzodjelujućih inzulina prije obroka. Dobrom se pokazala kombinacija bazalnog inzulina (uz metformin) s agonistima GLP-1 receptora ili s dodatkom prandijalnih inzulina. Inicijalno uvođenje ove terapije treba razmotriti kada su vrijednosti $HbA_{1c} \geq 10$ % - 12 % i/ili koncentracija glukoze ≥ 16.7-19.4 mmol/l. Kod bolesnika koji ne odgovaraju dobro na *bazal-oral* shemu, može se prijeći na *bazal-bolus* shemu kojoj se mogu dodati TZD ili SGLT2 inhibitori. Oni će poboljšati regulaciju glikemije i smanjiti potrebnu dozu inzulina, ali u ovom stadiju bolesti treba imati na umu nuspojave TZD (povećanje tjelesne mase, zadržavanje tekućine i povećan rizik za razvoj srčanog zatajenja) [Inzucchi et al. 2015].

9. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest tipa 2 je jedna od najčešćih kroničnih bolesti i predstavlja veliki javnozdravstveni, ekonomski i socijalni problem. Važan je sveobuhvatni pristup prema ovoj bolesti. Ponajprije treba djelovati preventivno i ukloniti čimbenike koji povećavaju rizik za razvoj bolesti. Nužno je otkrivati osobe koje imaju predijabetes i prevenirati razvoj u šećernu bolest tipa 2.

Treba aktivno tražiti osobe u ranom stadiju bolesti i početi s intenziviranim liječenjem. Dobrom regulacijom glikemije i djelovanjem na druge rizične čimbenike, kao što su tlak i lipidi, smanjuje se rizik za razvoj komplikacija. Uvođenje kombinirane terapije predstavlja bolji pristup zbog toga što se tim načinom liječenja djeluje na poremećene patofiziološke mehanizme koji leže u podlozi šećerne bolesti. Ukoliko se bolest započne liječiti kombiniranom terapijom na samom početku, regulacija glikemije je pod nadzorom i izbjegavaju se neregulirana razdoblja hiperglikemije koja dovodi do oštećenja organa i kroničnih komplikacija.

Uz to, naglasak se stavlja i na edukaciju samog bolesnika i njegove obitelji o bolesti. Bolesnici koji provode samokontrolu glikemije kod kuće imaju bolji uvid u bolest i bolju regulaciju glikemije. Bolesnike treba osvijestiti da je njihova uloga u liječenju velika. Pristup liječenju mora biti integriran i sveobuhvatan uključujući i promjenu životnog stila da bi uz medikamentno liječenje ishod bio što povoljniji. Primjerena tjelesna aktivnost i regulacija prehrane moraju biti sastavni dio liječenja.

Kako medicinska znanost napreduje, u središte liječenja stavlja se individualan pristup prema bolesniku, stoga ciljeve liječenja i odabir farmakološke terapije treba prilagoditi pojedincu. U obzir treba uzeti dob bolesnika, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, tjelesnu masu, rizik od hipoglikemije, prisutnost mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija te popratne komorbiditete.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prim. dr. sc. Spomenki Ljubić na pomoći i savjetima kod izrade diplomskog rada. Hvala što ste uvijek imali vremena i strpljenja za moje upite.

Hvala svim mojim prijateljima, prijateljicama i rodbini, a osobito Antoniji, Suzani, Nikoli, Adeli, Aniti, Nikolini, Emi i Diani za podršku u učenju, ali i za druženja u predahu od učenja. Uz vas sam stekla lijepe uspomene koje ću vezati uz svoj studentski dio života.

Najveću zahvalu dugujem svojim roditeljima Petru i Lidiji, kao i sestri Antoniji, koji su mi ovih 6 godina studiranja bili najveća podrška te su imali mnogo strpljenja i razumijevanja. Svojim roditeljima pripisujem najveću zaslugu za sve svoje uspjehe i postignuća. Bez Vaše potpore sve ovo ne bih uspjela ostvariti.

11. LITERATURA

Aganović I, Metelko Ž (2008) Šećerna bolest. U: Vrhovac B i sur. (Ur.) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak. Str. 1244-1264.

Ahrén B (2008) Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. Vasc Health Risk Manag 4(2):383-94.

Ali O (2013) Genetics of type 2 diabetes. World J Diabetes 4(4):114-123.

American Diabetes Association (2014) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 37(Suppl.1):S81-S90.

American Diabetes Association (2016) Classification and Diagnosis of Diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 39 (Suppl. 1):S13–S22.

American Diabetes Association (2016) Glycemic Targets. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 39(Suppl. 1):S39-S46.

Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG (1987) Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. Diabetes 36:274–283.

Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA (2004) Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab 89(2):463–478.

Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, i sur. (2005) Dose-response effect of elevated plasma FFA on insulin signaling. Diabetes 54(6):1640–1648.

Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, i sur. (1987) Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. Metabolism 36(5):502–506.

Brown JB, Nicholas GA, Perry A (2004) The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care 27(7):1535-40.

Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF (2000) Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. Diabetes 49(3):399–408.

Chang AM, Halter JB (2003) Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 284(1):E7–E12

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ (2012) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol 8(4):228-236.

Clore JN, Stillman J, Sugerman H (2000) Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. Diabetes 49(6):969–974.

DeFronzo RA (1999) Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 131(4):281-303.

DeFronzo RA (2009) From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes 58(4):773-795.

DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M (2013) Pathophysiologic approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Diabetes Care 36 (Suppl 2):S127-S138.

Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B (2005) Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Int J Clin Pract 59(11):1345-1355.

DeWitt DE, Hirsch IB (2003) Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. JAMA 289(17):2254-64.

Drucker DJ (2006) The biology of incretin hormones. Cell Metab 3(3):153–165.

Elizarova S, Galstyan GR, Wolffenbuttel BHR (2014) Role of premixed insulin analogues in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A narrative review. J Diabetes 6(2):100-110.

European Medicines Agency (2016) Sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet]
Sažetak opisa svojstava lijeka Forxiga (dapagliflozin). Dostupno na :
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/European_Commission_final_decision/WC500206510.pdf [pristupljeno 29.05.2016.]
Sažetak opisa svojstava lijeka Invokana (kanagliflozin). Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/European_Commission_final_decision/WC500206511.pdf [pristupljeno 29.05.2016.]
Sažetak opisa svojstava lijeka Jardiance (empagliflozin). Dostupno na :
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/European_Commission_final_decision/WC500206515.pdf [pristupljeno 29.05.2016.]

European Medicines Agency (2016) Summary of the risk management plan (RMP) for Edistride (dapagliflozin) [Internet] Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004161/human_med_001927.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dapagliflozin) [pristupljeno 17.05.2016.],
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (empaglifozin) [pristupljeno 17.05.2016.],
http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/European_Commission_final_decision/WC500206511.pdf (kanagliflozin) [pristupljeno 29.05.2016.]

Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, i sur. (1996) The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. Diabetes Care 19(9):920-926.

Gamulin S, Dusper B (2011) Poremećaji metabolizma ugljikohidrata. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. (Ur.) Patofiziologija. Zagreb:Medicinska naklada. Str.184-192.

Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL (1997) Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med 103(6):491-497.

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, i sur. (2016) Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. Endocr Pract 22(1):84-113.

Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, i sur. (2000) Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. Diabetes 49(8):1367–137.

Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE (1971) Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes, III: clinical implications of UGDP results. JAMA 218(9):1400-1410

Guyton AC, Hall JE (2012) Inzulin, glukagon i šećerna bolest. U: Kukolja Taradi S, Andreis I (Ur.) Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada. Str. 939-954.

HALMED (Agencija za lijekove i medicinske proizvode) [2012] Sažetak opisa svojstava lijeka Pioglitazon Pliva tablete. [Internet] Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-496.pdf [pristupljeno 04.05.2016.]

HALMED (Agencija za lijekove i medicinske proizvode) [2012] Sažetak opisa svojstava lijeka Victoza. Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-01-269.pdf [pristupljeno 09.05.2016.]

Huang PL (2009) A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech 2(5-6):231-237.

Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, i sur. (2000) Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. Diabetes 49(12):2063-2069.

HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) [2015] Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2014. Poljičanin T, Smirčić Duvnjak L, Kolarić V, Vinković M. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-WEBIZVJE%C5%A0%C4%86E-ZA-2014.pdf [pristupljeno 12.05.2016.]

HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) [2015] Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005-2014. Poljičanin T, Smirčić Duvnjak L, Vinković M, Kolarić V. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-bilten-2005_2014.pdf [pristupljeno 12.05.2016.]

HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) [2016] Služba za epidemiologiju. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-dijabetes-s-registrom-osoba-sa-secernom-bolesti/ [pristupljeno 12.05.2016.]

International Diabetes Federation (2015) IDF Diabetes Atlas, 7th edn. [Internet] Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Dostupno na: http://www.diabetesatlas.org/ [pristupljeno 12.05.2016.]

Inzucchi SE (2002) Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. JAMA 287(3):360-372.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, i sur. (2015) 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 38:140-149.

Johansen K (1999) Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. Diabetes Care 22(1):33-37.

Kalra S, Gupta Y (2015) Clinical use of Insulin Degludec: Practical Experience and Pragmatic Suggestions. N Am J Med Sci 7(3):81-85.

Kershaw EE, Flier JS (2004) Adipose Tissue as an Endocrine Organ. J Clin Endocrinol Metab 89(6):2548-2556.

Kilo C, Miller JP, Williamson JR (1980) The crux of the UGDP: spurious results and biologically inappropriate data analysis. Diabetologia 18(3):179-185.

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE (2011) Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. Diabetes Care 34(6):1431-1437.

Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, i sur. (2007) Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. J Clin Invest 117(8):2155–2163.

Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, i sur. (2002) Glucagon dose response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. Metabolism 51(9):1111–1119.

Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, i sur. (2009) Medical Antihyperglycaemic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. Exp Clin Endocrinol Diabetes 117(9):522-57.

Meier JJ, Nauck MA (2006) Incretins and the development of type 2 diabetes. Curren Diab Reports 6(3):194–201.

Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W (1986) Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 29(1):46–52.

Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M (2007) The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 9(4):317-326.

Nolte MS (2011) Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung B, Masters SB, Trevor AJ (Ur.) Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb:Medicinska naklada. Str.727-752.

Peters A (2010) Incretin-Based Therapies: Review of Current Clinical Trial Data. Am J Med 123 (Suppl 3):S28-S37.

Piljac A, Metelko Ž (2009) Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. Medix 15(80/81):116-121.

Raccah D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M (2007) When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough-what next? Diabetes Metab Res Rev 23(4):257-264.

Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. (2016) Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn 138:1–21.

Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J (2005) Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non–insulin-dependent diabetes. Diabetes 54(12):3427–3434.

Rendell M (2004) The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 64(12):1339-58.

Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI (1996) Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 97(12):2859–2865.

Schade DS, Jovanovic L, Schneider J (1998) A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. J Clin Pharmacol 38(7):636-641.

Scheen AJ (2012) Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. Clin Pharmacokinet 49(9):573-588.

Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR (2010) Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord 10:20.

Stolar M (2010) Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Med 123 (Suppl. 3):S3-S1.

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW (2005) Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 365(9467):1333-1346.

Syed SH, Gosavi S, Shami W, Bustamante M, Farah Z, Teleb M, i sur. (2015) A review of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 13(2):105-112.

Šarić T, Poljičanin T, Metelko Ž (2013) Trošak liječenja komplikacija šećerne bolesti-Učinak poboljšanja kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipidnog statusa na pojavu komplikacija i troškove liječenja bolesti. Liječ Vijesn 135:162-171.

Tella SH, Rendell MS (2015) Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. Ther Adv Endocrinol Metab 6(3):109-134.

Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, Eisentraut AM (1970) Studies of pancreatic α-cell function in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 49(5):837–848.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:837-853.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352:854-865.

Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, i sur. (2013) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. Ann Intern Med 159:262-274.

Wang JS, Huang CN, Hung YJ, Kwok CF, Sun JH, Pei D, i sur. (2013) Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 102(1):16-24.

Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E (2004) Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in eldery type 2 diabetes patients. Diabet Res Clin Pract 66:23-9.

Welters HJ, Kulkarni RN (2008) Wnt signaling: relevance to β-cell biology and diabetes. Trends Endocrinol Metab 19(10):349–355.

Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. Dostupno na:
https://en.wikipedia.org/wiki/Kidney , https://hr.wikipedia.org/wiki/Ljudski_mozak ,
https://en.wikipedia.org/wiki/Muscle , https://en.wikipedia.org/wiki/Adipose_tissue ,
https://en.wikipedia.org/wiki/Liver , https://en.wikipedia.org/wiki/Human_gastrointestinal_tract ,
https://en.wikipedia.org/wiki/Pancreas , https://en.wikipedia.org/wiki/Pancreatic_islets
[pristupljeno 15.05.2016.]

Zimmerman BR (1997) Sulfonylureas. Endocrinol Metab Clin North Am 26(3):511-522.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, i sur. *EMPA-REG OUTCOME Investigators*. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373:2117-2128.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11. listopada 1991. godine u Virovitici. Prva četiri razreda osnovne škole pohađala sam u Osnovnoj školi Vladimir Nazor (Područna škola Sveti Đurađ) od 1998. do 2002. godine, a zatim sam od 2002. do 2006. godine pohađala Osnovnu školu Vladimir Nazor u Virovitici i završila je s odličnim uspjehom (5.00). Nakon toga sam upisala Gimnaziju Petra Preradovića Virovitica 2006. godine i završila prirodoslovno-matematički smjer. Tijekom srednje škole sudjelovala sam na 9 državnih natjecanja (hrvatski jezik, povijest, biologija, vjeronauk) i dva puta osvojila 2. mjesto na Državnom natjecanju iz hrvatskog jezika (Poreč 2007. i Zadar 2009.). Proglašena sam najboljom učenicom Gimnazije Petra Preradovića Virovitica i Virovitičko-podravske županije 2010. godine. Gimnaziju sam također završila s odličnim uspjehom (5.00).

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u srpnju 2010. godine. Tijekom fakulteta bila sam dvije godine aktivni demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju, jednu godinu na Katedri za patofiziologiju i dvije godine iz kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu, Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, pod vodstvom svoje mentorice prim. dr. sc. Spomenke Ljubić. Dodijeljena mi je Dekanova nagrada za postignut uspjeh u akademskoj godini 2011./2012. kao najboljoj studentici 2. godine studija medicine. Za vrijeme studija bila sam član Studentske sekcije za kardiologiju i studentskog udruženja CroMSIC. Sudjelovala sam aktivno na 6. Studentskom kongresu neuroznanosti NeuRi u Rijeci u travnju 2016. godine braneći plakat s kolegom. Tema rada bila je "*Patients with decreased renal function showed an increased risk for stroke*".