

Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2

Cvek, Josipa; Mirošević Skvrce, Nikica; Vučić, Katarina; Andrić, Adriana; Ortner Hadžiabdić, Maja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 629 - 664**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:607971>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2

JOSIPA CVEK¹, NIKICA MIROŠEVIĆ SKVRCE¹, KATARINA VUČIĆ¹,
ADRIANA ANDRIČ¹, MAJA ORTNER HADŽIABDIĆ²

¹Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

²Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Uvod

Šećerna bolest (ŠB) ili diabetes melitus (grč. διαβήτης: protjecanje i lat. mellitus: medni, op. prema uočavanju simptoma bolesti kroz povijest: obilno mokrenje »slatkog« urina) metabolička je bolest koju obilježava povišena koncentracija glukoze u krvi (hiperglikemija) zbog nedostatnog lučenja inzulina iz gušterače ili neosjetljivosti (rezistencije) perifernih organa na djelovanje inzulina, s posljedičnim poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina (1). Šećerna bolest je kronična i obično progresivna bolest, zahvaća sve dobne skupine i u stalnom je porastu. Komplikacije dovode do trajnih invalidnosti, poskupljenja zdravstvene skrbi i preuranjene smrti, što uz porast broja oboljelih postaje svjetski zdravstveni problem. Upravo iz tih razloga rano otkrivanje ŠB, pravodobno liječenje i odgađanje kroničnih komplikacija mogu donijeti velike uštede u zdravstvu i u konačnici osigurati bolju kvalitetu života bolesnika (2).

Rani simptomi povezani s hiperglikemijom uključuju polidipsiju, polifagiju, poliuriju i zamagljeni vid, dok se dugoročne komplikacije odnose na kardiovaskularne (KV) bolesti, perifernu neuropatiju, nefropatiju, retinopatiju i sklonost infekcijama (3). Glavne terapijske mjere podrazumijevaju pravilnu prehranu, tjelovježbu te primjenu lijekova. Uspješna regulacija glikemije, usklađena s fiziološkim načelima i individualnim potrebama, glavni je cilj u liječenju osoba sa šećernom bolesti (4).

Epidemiologija šećerne bolesti

ŠB ubraja se u najznačajnije javnozdravstvene probleme suvremenog društva s uzlaznim trendom u broju oboljelih, osobito u zemljama u razvoju. Danas je u svijetu više od 400 milijuna oboljelih što je oko četiri puta više u odnosu na 1980.

(108 milijuna), a kao glavni razlozi ističu se rast i starenje populacije uz sve veći broj osoba prekomjerne tjelesne mase (3).

Gotovo 50 % oboljelih odraslih osoba u svijetu nema postavljenu dijagnozu i stoga nisu svjesni svoje bolesti i posljedica koje ona donosi. Većina njih (približno 85 %) živi u zemljama niskog i srednjeg dohotka za koje se ujedno predviđa daljnji izrazit trend porasta učestalosti šećerne bolesti. Najveći udio nedijagnosticiranih osoba sa šećernom bolesti ima subsaharska Afrika (otprilike 69 %), prvenstveno zbog ograničenih resursa za provođenje probira među stanovništvom. Međutim, nezanemariv broj nedijagnosticiranih osoba nalazimo čak i u zemljama visokog dohotka (više od 35 %) (2, 5).

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) hiperglikemija je treći vodeći čimbenik rizika za preuranjenu smrtnost, nakon hipertenzije i pušenja. Zajedno s tri ostale vodeće kronične nezarazne bolesti (KV bolesti, novotvorine i bolesti dišnog sustava), šećerna bolest uzrokom je više od 80 % svih prijevremenih smrtnih slučajeva u svijetu (3, 5). Naime, tijekom šećerne bolesti obilježen je razvojem akutnih (nastaju brzo, dramatičnog su tijeka i zahtijevaju hitnu intervenciju) i kroničnih komplikacija (razvijaju se polagano, većina ih je godinama bez simptoma, ali trajno oštećuju pojedine organe). Akutne se komplikacije (npr. ketoacidoza) zbog sve veće dostupnosti inzulina u razvijenim zemljama pojavljuju tek sporadično, dok značajan javnozdravstveni problem čine kronične komplikacije (npr. kardiovaskularne) koje su ujedno odgovorne za najviše troškova povezanih sa ŠB te glavni uzrok smrtnosti u oboljelih. Rizik od nastanka bolesti srca i krvnih žila osam je puta veći u osoba sa šećernom bolešću. ŠB je i značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara, posebice u žena (5,4 puta veći rizik). Dijabetička retinopatija značajan je uzrok sljepoće, nefropatija najznačajniji uzrok zatajenja bubrega, a dijabetičko stopalo prvi je uzrok amputacije donjih okrajina i najznačajniji uzrok invalidnosti u oboljelih (6).

Hrvatska je zemlja s umjereno visokom prevalencijom ŠB u usporedbi sa zemljama u okruženju, no suočeni smo s epidemijom ŠB i svim opterećenjima koja ona nosi za pojedinca i za društvo (7).

U Hrvatskoj je prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (IDF), u dobnoj skupini od 20 do 79 godina, 2015. bilo 216 000 oboljelih, a 2017. 219 000 oboljelih. Navedeno odgovara nacionalnoj prevalenciji od 6,8 %, odnosno 7,0 %, što znači da svaka 14. osoba te dobi u Hrvatskoj ima šećernu bolest. Također se procjenjuje da u približno 40 % oboljelih bolest još nije dijagnosticirana (2, 5), a polovina dijagnosticiranih bolesnika ne prima ispravnu terapiju (8). Izostanak dijagnoze i neispravno liječenje mogu dovesti do ozbiljnih i skupih

komplikacija. Ekonomske analize provedene u Republici Hrvatskoj (RH) upućuju na vrlo visok udio troškova ŠB u ukupnim troškovima zdravstvenog proračuna (11,5 %) od čega na liječenje komplikacija ŠB otpada čak 85,7 % (9).

U cilju unapređenja zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću, utvrđivanja prevalencije i incidencije ŠB i njenih akutnih i kroničnih komplikacija, praćenja morbiditeta i mortaliteta, te osnovnih kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini osnovan je 2000. godine Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću – CroDiab. Unatoč vrlo visokim aktualnim troškovima skrbi u budućnosti se očekuje dodatni porast istih, a smanjenje porasta moguće je postići intenzivnijim pristupom u liječenju, daljnjim praćenjem indikatora kvalitete skrbi sadržanim u CroDiab registru kao i mjerama primarne prevencije (6).

Etiopatogeneza šećerne bolesti

ŠB se najčešće javlja u obliku dva glavna entiteta – šećerna bolest tipa 1 (ŠBT1) i šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) koja je zastupljena u otprilike 90 % svih slučajeva ŠB.

ŠBT1 pojavljuje se zbog autoimunog razaranja β -stanica Langerhansovih otočića gušterače, vjerojatno potaknutog okolišnim čimbenicima u genetski osjetljivih osoba, što dovodi do insuficijencije i potpunog prestanka lučenja inzulina (10, 11).

ŠBT2 obilježena je neosjetljivošću inzulinskih receptora na staničnoj membrani perifernih tkiva (skeletalni mišići, srčani mišić i masno tkivo) na vezanje inzulina.

S obzirom da su najveće potrebe za inzulinom nakon obroka, najprije se javlja smanjeno podnošenje glukoze postprandijalno što se očituje prekomjernim porastom razine glukoze u krvi nakon obroka, a kasnije zbog nedostatka inzulina počinje i povećano stvaranje i otpuštanje glukoze iz jetre što dovodi i do porasta glikemije natašte. Zbog oštećene sekretorne funkcije β -stanica razina inzulina nedovoljna je za uspostavljanje normoglikemije i u konačnici nastaje trajna hiperglikemija (12). Također je poremećeno lučenje ili djelovanje inkretina, crijevnih hormona koji se luče u prisutnosti hrane u probavnom sustavu. Vezanjem na receptorska mjesta na α - i β -stanicama gušterače i stanicama drugih tkiva inkretini uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri (4). Nadalje, u proksimalnim tubulima bubrega osoba sa ŠBT2 povećana je ekspresija suprenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), čime se povećava bubrežna reapsorpcija glukoze i tako pridonosi hiperglikemiji. Jedan od uzroka povećane ekspresije SGLT-proteina je i sama hiperglikemija (13). Ove promjene se uz inzulinsku rezistenciju postupno razvijaju godinama.

Liječenje šećerne bolesti tipa 2

U farmakoterapiji ŠBT2 na raspolaganju je velik broj lijekova različitog mehanizma djelovanja, a uz regulaciju glikemije potrebno je liječiti i često prisutna pridružena stanja. Politerapija povećava rizik od nuspojava i interakcija pa farmakološki pristup liječenju ŠB zahtijeva dobro razumijevanje svih prednosti i mogućih štetnih učinaka pojedine skupine antidijabetika. Neke nuspojave (osobito hipoglikemija i porast tjelesne mase) klinički su važne za oboljeloga jer mogu dodatno povećati KV rizik. Stoga novi lijekovi za liječenje ŠB prolaze dodatne regulatorne provjere prije i/ili nakon stavljanja u promet radi utvrđivanja KV sigurnosti (4). Poznavanjem ovih rizika moguće ih je na vrijeme spriječiti kako bi uz individualiziran pristup liječenje ŠB bilo sigurnije kroz što dulji period.

Uz temeljna načela liječenja uravnoteženom prehranom i redovitom tjelesnom aktivnošću, u farmakoterapiji osoba sa ŠBT2 primjenjuju se antidijabetici ili antihiperglikemici (tablica 1.) koje možemo svrstati u tri osnovne skupine:

1. β -citotropni lijekovi ili inzulinski sekretagozi, koji stimuliraju β -stanice na lučenje inzulina
 - a) neovisno o glukozu (u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji zbog čega se još zovu hipoglikemici), pa njihov učinak ovisi o funkciji β -stanica gušterače (derivati sulfonilureje i glinidi), i
 - b) u ovisnosti o glukozu tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi (GUP) ne opaža hipoglikemijski učinak (DPP-4 inhibitori i GLP-1 agonisti);
2. ne- β -citotropni lijekovi koji antihiperglikemijski učinak postižu drugim mehanizmima kao što je povećanje tkivne osjetljivosti na inzulin (bigvanidi, tiazolidindioni), smanjenje apsorpcije glukoze u crijevima (inhibitori α -glukozidaze) ili reapsorpcije glukoze u bubrežima (SGLT2 inhibitori);
3. inzulinski pripravci.

S obzirom da se većina antidijabetika (osim GLP-1 agonista i inzulinskih pripravaka) primjenjuje kroz usta često se nazivaju oralni antidijabetici. U ovom se radu koristi i pojam neinzulinski antidijabetici kojim su obuhvaćeni oralni antidijabetici i GLP-1 agonisti.

Antidijabetici odobreni za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj (RH) prikazani su u prilogu na kraju članka (tablica 1.)

Ciljeve liječenja i odabir farmakoterapije potrebno je prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivani životni vijek, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne i ostale komplikacije, promjenjivu prirodu bolesti te cijenu lijekova. U

takvim okolnostima važno je iskoristiti specifičnu ulogu svakog lijeka tako da on bude optimalan terapijski odabir (4). Primjerice, u odmaklom tijeku bolesti nije preporučljiva primjena inzulinskih sekretagoga zbog vjerojatnog gubitka funkcije većine β -stanica (16). Zbog progresivnog gubitka funkcije β -stanica gušterače, čiji je uzrok obično inzulinska rezistencija povezana s debljinom, pacijenti postupno trebaju sve intenzivniju terapiju kako bi se kroz dulji period održala zadovoljavajuća kontrola glikemije. Monoterapija se proširuje na liječenje kombinacijom neinzulinskih antidijabetika, a nakon više godina nerijetko je potrebno uvesti i inzulinsku terapiju (17). Prema presječnom istraživanju provedenom u Regionalnom centru za dijabetes Osječko-baranjske županije (2010.–2014.), inzulinska terapija uvodi se u RH nakon približno 10 godina trajanja ŠBT2 u osoba s medijanom starosti 63 godine, koji su većinom prekomjerne tjelesne mase (37,1 %) i pretili (48,4 %), s lošom glukoregulacijom (glikirani hemoglobin A1c ili HbA1c 8,6–11,5 %) te najmanje jednim komorbiditetom (većinom dislipidemija) i kroničnom komplikacijom (većinom neuropatija). Većina je pacijenata prethodno bila liječena derivatima sulfonilureje, metforminom i njihovom kombinacijom (18).

Prema smjernicama, intenzivirani pristup u liječenju sa strožim ciljevima regulacije glikemije donijet će najviše koristi (smanjena pojava i progresija komplikacija) osobama s početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8 % i bez KV bolesti u anamnezi, dok se prednosti intenzivne glukoregulacije neće ostvariti kod osoba s dužim trajanjem bolesti i onih starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima (4). Naime, smatra se da je inzulinom posredovana ozljeda srčanog tkiva zbog prekomjernog utoka glukoze u energijski opterećenu stanicu mogući uzrok neočekivane smrtnosti intenzivno liječene skupine (ciljni HbA1c < 6,0 %) visokorizičnih pacijenata u ACCORD studiji (19).

Mogućnosti liječenja pojedinih patofizioloških poremećaja u ŠBT2 prikazane su u prilogu na kraju članka (slika 1.)

Neinzulinski antidijabetici

Pripadnik skupine **bigvanida**, metformin, prvi je lijek izbora u farmakološkom liječenju ŠBT2 uz osnovna načela liječenja (redukcija tjelesne mase, zdrava prehrana i tjelesna aktivnost), ako nije kontraindiciran i dobro se podnosi. Može se primjenjivati u kombinaciji s drugim antidijabeticima, uključujući inzulin. Također se primjenjuje u liječenju ŠBT2 u djece (iznad 10 godina života), predijabetesa (odgađa nastup ŠBT2) i sindroma policističnih jajnika (17). Mehanizam njegova djelovanja uključuje ponajprije smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize; zatim djeluje u mišiću povećanjem

osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem ulaska i iskorištavanja glukoze u perifer-
noj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu. Tako poboljšana tkivna
osjetljivost na inzulin posredno može poboljšati funkciju β -stanica. U kliničkim
studijama primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom masom
ili s njezinim umjerenim gubitkom (4). Hipoglikemijski učinak mu je kompara-
bilan onome derivata sulfonilureja (redukcija HbA1c za otprilike 1,5 %), ali su
hipoglikemije vrlo rijetke jer ne utječe na lučenje inzulina. Također, očuvane
 β -stanice nisu preduvjet za njegovo djelovanje (17). Osim smanjenja hiperglike-
mije, metformin djeluje povoljno na dislipidemiju, smanjuje agregaciju trombo-
cita, aktivnost inhibitora aktivacije plazminogena 1 (PAI-1), endotelnu disfunk-
ciju i kroničnu vaskularnu upalu. Uvjerljivo smanjenje KV događaja i smrtnosti
u poznatoj UKPDS studiji pozicioniralo je metformin kao lijek izbora u osoba sa
ŠBT2 prekomjerne tjelesne mase (21). Dodatno, sve je više dokaza o smanjenom
riziku od malignih bolesti u osoba sa ŠBT2 liječenih metforminom, a tek se
očekuje detaljnije pojašnjenje njegove antikarcinogene uloge kliničkim istraži-
vanjima koja su u tijeku (22). Najčešće su gastrointestinalne nuspojave koje
uključuju gubitak teka, mučninu, povraćanje, proljev i bol u trbuhu. U većine
oboljelih one spontano prolaze i samo u približno 5 % slučajeva nalažu prekid
terapije (4). Dugotrajna primjena metformina može rezultirati malapsorpcijom
te posljedičnim nedostatkom vitamina B₁₂, ali je klinički značajna anemija rijetka
(23). Vrlo rijetka, ali najteža nuspojava jest laktična acidoza koja nastaje zbog
stimulacijskog učinka bigvanida na anaerobnu glikolizu i time produkciju lak-
tata (17). Stoga je primjena metformina kontraindicirana u dijabetičkoj ketoaci-
dozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput res-
piratorne insuficijencije (astma, KOPB), nedavno preboljelog infarkta miokarda
i šoka, te u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji i alkoholizmu
kada je usporen metabolizam metformina i laktata u jetri. U osoba s umjerenim
oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerulske filtracije ili eGFR 30–59
mL/min/1,73 m²) metformin se može preporučiti uz prilagodbu doze i nadzor
bubrežne funkcije, dok je teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR < 30 mL/
min/1,73 m²) apsolutna kontraindikacija za njegovu primjenu zbog povećanog
rizika od laktacidoze uslijed smanjene eliminacije metformina (4, 24). Primjena
je moguća u bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, uz redovitu
kontrolu srčane i bubrežne funkcije. Lijek treba ustegnuti nekoliko dana prije
kirurškog zahvata i radiološke kontrastne pretrage (primjerice, jodirana kontra-
stna sredstva mogu dovesti do nefropatije i posljedičnog nakupljanja metfor-
mina i povećanja rizika od laktacidoze), a terapija se nastavlja nakon najmanje
48 sati ako je funkcija bubrega uredna (25).

Tiazolidindioni (glitazoni) skupina su oralnih antidijabetika s kombiniranim mehanizmom djelovanja. Ovi lijekovi aktiviraju transkripcijski čimbenik PPAR γ , specifičan receptor u jezgri koji regulira transkripciju gena ključnih za odgovor stanice na inzulin. Time potiču sintezu na inzulin osjetljivih proteina koji sudjeluju u metabolizmu glukoze (npr. prijenosnika glukoze u stanicu), te modificiraju diferencijaciju preadipocita u prilog stvaranju malih adipocita osjetljivijih na učinke inzulina u metabolizmu lipida. Ovim mehanizmom poboljšavaju inzulinsku osjetljivost u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Također dovode do preraspodjele visceralnog u potkožno masno tkivo čime se ujedno smanjuje otpuštanje slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju (17). Djeluju povoljno na lipidni profil poglavito snižavajući razinu triglicerida. Imaju snažan antihiperlipidemijski učinak (snizuju HbA1c za 0,5–1,4 %) i pritom ne povećavaju rizik od razvoja hipoglikemije. U usporedbi s metforminom i derivatima sulfonilureje trajnije postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije. Nepovoljna karakteristika ovih lijekova je njihov »aldosteronski« učinak u distalnim i sabirnim bubrežnim kanalčićima gdje izazivaju reapsorpciju natrija i vode, povećavajući rizik od pojave edema i zatajenja srca. Meta-analize kliničkih ispitivanja roziglitazona utvrdile su povećan rizik od svih makrovaskularnih događaja, posebice infarkta miokarda, zbog čega je u listopadu 2010. lijek povučen s europskog tržišta. Rezultati PROactive ispitivanja KV ishoda pokazuju da primjena pioglitazona nije nosila dugoročne KV rizike. No, incidencija edema, povećanja tjelesne mase (posljedica retencije tekućine i nakupljanja potkožnog masnog tkiva) i zatajenja srca bila je povišena. Povoljna je okolnost činjenica da nije zabilježeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca i pojava edema mogla se dobro kontrolirati diuretskom terapijom (21). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Nadalje, uočeno je da pioglitazon povećava rizik od osteoporotičnih prijeloma kostiju što je povezano s dužinom primjene lijeka (potaknuta adipogeneza u koštanoj srži nauštrb formiranja kosti). Također, postoje dokazi koji upućuju na moguću povezanost pioglitazona s većom pojavnosti karcinoma mokraćnog mjehura iako je ta povezanost kontroverzna i postojeći podatci su oprečni. U PROactive kliničkom ispitivanju češće su zabilježeni slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura kod bolesnika koji su uzimali pioglitazon nego u onih koji su primali placebo (14 prema 5 slučajeva) (26), što su potvrdile i dvije meta analize kohortnih ispitivanja (27, 28). Nasuprot tome, preliminarne analize desetogodišnje opservacijske studije koja je u tijeku ne pokazuju povezanost terapije pioglitazinom s karcinomom mokraćnog mjehura u ispitanika čiji je medijan trajanja terapije

bio dvije godine (29) kao niti nedavno objavljene kohortne studije (30–32). Uz poštivanje kontraindikacija i mjera opreza, ukupni rezultati svih kliničkih ispitivanja pioglitazona opravdavaju njegovu primjenu kao druge linije liječenja ŠBT2 u odraslih bolesnika kod kojih periferna inzulinska rezistencija ima važnu patofiziološku ulogu. U takvih je bolesnika prikladan terapijski izbor i fiksna kombinacija metformina i pioglitazona. Nadalje, pioglitazon je antidijabetik s dokazanim učinkom na smanjenje sadržaja masti u jetri bolesnika koji imaju nealkoholni steatohepatitis, stanje koje se smatra jetrenom manifestacijom inzulinske rezistencije. Također je indiciran u kombinaciji s inzulinom u odraslih bolesnika sa ŠBT2 kod kojih se samo inzulinom ne postiže primjerena kontrola glikemije, a u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

Pioglitazon je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV), oštećenjem funkcije jetre, dijabetičkom ketoacidozom, postojećim ili preboljelim karcinomom mokraćnog mjehura i makroskopskom hematurijom neutvrđene etiologije. S obzirom na rizike povezane s dobi (veća incidencija karcinoma i zatajenja srca, sklonost padovima i frakturama kostiju), potrebna je pomna ocjena odnosa koristi i rizika, kako prije tako i tijekom liječenja starijih bolesnika (4, 33).

Inhibitori α -glukozidaze (na hrvatskom tržištu dostupna akarboza) ne djeluju izravno na patofiziologiju ŠBT2 i ne snižavaju izravno koncentraciju glukoze u plazmi. Djelomičnom inhibicijom enzima α -glukozidaze u tankom crijevu odgađaju razgradnju polisaharida, oligosaharida ili disaharida. Time smanjuju stupanj apsorpcije glukoze iz tankog crijeva i usporavaju postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi. Stoga se primjenjuju i u stadiju oštećene tolerancije glukoze za prevenciju progresije u ŠBT2. U ŠBT2 mogu postići redukciju HbA1c za otprilike 0,5–1 %. Rezultati STOP-NIDDM studije ukazali su na povoljne KV učinke akarboze u ispitanika s oštećenom tolerancijom glukoze; 49 % smanjenje rizika od KV događaja i 34 % smanjenje rizika od razvoja hipertenzije u onih koji su primjenjivali akarbozu prema placebo (34). Zbog bakterijske razgradnje velike količine ugljikohidrata u debelom crijevu dolazi do pojačane fermentacije te izraženih nuspojava probavnog sustava: nadutost, vjetрови, grčevi ili proljev. Iako se nuspojave ove skupine lijekova ne čine teške, one u znatnoj mjeri mogu ometati oboljeloga u njegovim svakodnevnim aktivnostima i biti uzrokom prekida liječenja. Zbog sklonosti opstipacijama bolje ih podnose osobe starije dobi u kojih imaju i donekle povoljan učinak, dok ih teže prihvaćaju mlađe i radno aktivne osobe. Primjena je kontraindicirana u bolesnika koji imaju intestinalnu opstrukciju ili intestinalne ulkuse (stanja koja se pogoršavaju pri povećanom stvaranju plinova u crijevima) i teško oštećenje jetrene funkcije (4, 17).

Derivati sulfonilureje su sekretagozi inzulina koji stimuliraju otpuštanje inzulina iz β -stanica gušterače neovisno o koncentraciji glukoze u plazmi, pa uz njihovu primjenu postoji mogućnost nastanka hipoglikemije. Vezanjem na specifične receptore u membrani β -stanica zatvaraju se kalijevi kanali ovisni o ATP-u čime se sprječava izlazak kalijevih iona u izvanstanični prostor i repolarizacija β -stanice. Posljedična depolarizacija otvara o naponu ovisne kalcijeve kanale te dolazi do povećanog utoka kalcija u β -stanicu i oslobađanja inzulina putem egzocitoze. Prema tomu, pretpostavka za njihovo djelovanje jest postojanje očuvanih β -stanica. Iako oni najsnažnije snižavaju glikemiju od svih oralnih antidijabetika, pogoršanje disfunkcije β -stanica, a time i slabljenje njihova učinka, nastupa znatno brže nego primjenom drugih lijekova. Očekivani učinak derivata sulfonilureje je sniženje HbA1c za 1–2 %. Inicijalno ga postiže oko 70 % bolesnika, da bi se nakon pet godina učinak održao samo u približno 40 % bolesnika (sekundarno zatajivanje terapije) (17). Primijenjeni kroz duže razdoblje, pripravci sulfonilureje uzrokuju povećanje tjelesne mase, a posebice dovode do nakupljanja visceralnoga masnog tkiva. Nakupljanje visceralne masti povećava inzulinsku rezistenciju, negativno utječe na druge čimbenike rizika (npr. lipidni profil), dovodi do povišenog arterijskog tlaka i znatnog porasta KV pobola (4). Kardiovaskularna sigurnost sulfonilureja nije u potpunosti istražena niti razjašnjena; naime dostupne kliničke i opservacijske studije nisu bile dizajnirane za utvrđivanje KV sigurnosti. Rezultati dviju meta analiza koje su obuhvatile 115 (35) i 47 (36) istraživanja doveli su do sljedećih zaključaka: obje meta analize pokazale da ne postoji povećana KV smrtnost u bolesnika na sulfonilurejama, no jedna od njih je utvrdila povećanu ukupnu smrtnost. Također, nije ustanovljeno je li razlog opisanih KV ishoda toksičnost sulfonilureja ili kardioprotektivni učinak usporednog lijeka (metformina). Moguća toksičnost sulfonilureja može se povezati s njihovim učinkom na ATP osjetljive kalijeve kanale na mišićnim stanicama srca i endotela koronarnih žila ili moguće s proaritmogenim učinkom nekih sulfonilureja. U skladu s time, pokazalo se da gliklazid i glimepirid koji se selektivno vežu i djeluju na ATP-osjetljive kalijeve kanale u membrani β -stanica imaju niži KV rizik naspram sulfonilureja koje se mogu vezati i na receptore na mišićnim stanicama srca i endotela (npr. glibenklamid) djelujući na endogene mehanizme koji osiguravaju urednu funkciju KV sustava, odnosno blokirajući proces prilagodbe uvjetima ishemije. Važno je naglasiti da gore navedene razlike sulfonilureja u KV toksičnosti proizlaze iz analiza nacionalnih registara (Danski i Francuski registri), te da nema dostupnih kontroliranih kliničkih studija (37, 38). Stoga su potrebna dodatna istraživanja njihove KV sigurnosti.

Liječenje derivatima sulfonilureje može uzrokovati pojavu hipoglikemije čemu pridonosi i njihov relativno dugi poluvijek eliminacije (8–12 sati). To se

najrjeđe događa uz primjenu gliklazida, a najčešće uz primjenu starijih priprava sulfonilureje kao što je glibenklamid (17). Budući da se pripravci sulfonilureje najvećim dijelom izlučuju bubrežima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije zbog smanjene bubrežne eliminacije kod njih puno češće i mogu trajati dulje. Jedina je iznimka glikvidon, pripravak druge generacije derivata sulfonilureje, koji kratkotrajno snižava koncentraciju glukoze u plazmi, a izlučuje se u obliku metabolita putem žuči i neznatno (5 %) putem bubrega (24). Zbog svega navedenoga glikvidon je prikladan za primjenu u starijih i osoba s oštećenjem bubrežne funkcije.

S obzirom na općenito nisku cijenu pripravaka sulfonilureje opravdana je njihova primjena u okolnostima kada stanje oboljelih (npr. uredna tjelesna težina) i njihova suradljivost (npr. redovito uzimanje obroka i samokontrola razine glukoze u krvi) to dopuštaju (4).

Meglitinidi ili glinidi potiču otpuštanje inzulina iz β -stanica gušterače reguliranjem izlaska kalija kroz kalijeve kanale, pa se u molekularnom mehanizmu djelovanja preklapaju s derivatima sulfonilureje. Zbog brzog početka djelovanja i kratkotrajnog učinka daju se neposredno prije glavnih obroka za kontrolu postprandijalnog porasta glukoze. Inzulinotropni odgovor na obrok javlja se unutar 30 minuta nakon primijenjene doze lijeka. Bolesnicima koji preskoče obrok (ili imaju obrok više) treba savjetovati da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok. Rizik od hipoglikemije pojavljuje se ako se lijek primjeni, a obrok odgodi, preskoči ili sadrži nedovoljnu količinu ugljikohidrata. Iako je hipoglikemija jedna od glavnih nuspojava glinida, zbog njihova kraćeg poluvjeka u nekim je kontroliranim ispitivanjima bila znatno rjeđa nego kod derivata sulfonilureje (4). Njihovom se primjenom može postići redukcija HbA_{1c} od 0,5 % do 1,5 %. Poput pripravaka sulfonilureje dovode do porasta tjelesne mase. Na hrvatskom tržištu dostupan repaglinid metabolizira se u jetri i primarno izlučuje putem žuči pa je stoga prikladan za primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, uz potreban oprez pri titraciji doze zbog smanjene eliminacije inzulina (17).

Endogeni regulatorni peptidi naziva **inkretini** (engl. *INtestine seCRETion INsulin*) crijevni su hormoni koje luče endokrine stanice probavnog sustava u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a pojačano neposredno nakon unosa obroka. Kada je koncentracija glukoze u krvi povišena, povećavaju biosintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz β -stanica gušterače putem unutarstaničnih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP te na taj način sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozu ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP) čine otprilike 90 % inkretinskog utjecaja. Procjenjuje se da inkretini potiču 20–60 % lučenja inzulina nakon pojedenog obroka.

Kako njihovo djelovanje ovisi o količini glukoze imaju neznatan učinak na lučenje inzulina između obroka što je važno za prevenciju hipoglikemije. Važnost inkretina se očituje i u tome što smanjuju sekreciju glukagona iz α -stanica gušterače nakon obroka te i na taj način pridonose regulaciji glikemije. Upravo zatajenje inkretinske funkcije pridonosi neprimjerenom porastu razine glukagona nakon obroka, a time i postprandijalnoj hiperglikemiji što je jedno od obilježja početnog stadija ŠB. Pored učinka na glikemiju inkretini smanjuju brzinu pražnjenja želuca te djeluju centralno smanjujući apetit čime pridonose održavanju energetske homeostaze. Fiziološki, poluvijek inkretinskih hormona, a time i djelovanja iznosi samo dvije do pet minuta jer se vrlo brzo inaktiviraju djelovanjem ubikvitarnog enzima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Upravo je u pretilosti i ŠBT2 povišena razina cirkulirajućeg DPP-4 enzima. Nadalje, u ŠBT2 prisutan je nedostatak GLP-1 i rezistencija β -stanica na GIP zbog čega izostaje njegov inzulinitropni učinak. Zasad u liječenju ŠBT2 postoje dvije terapijske mogućnosti koje se temelje na modulaciji inkretinskog učinka: (a) inhibicija DPP-4 enzima čime se produljuje vrijeme djelovanja aktivnih inkretinskih hormona, prvenstveno GLP-1 hormona i (b) primjena sintetskih analoga GLP-1 koji su otporniji na djelovanje enzima DPP-4 (4, 39).

Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4 ili **DPP-4 inhibitori** (gliptini ili inkretinski pojačivači) skupina su oralnih antidijabetika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Povišenjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi, što rezultira ukupnim poboljšanjem kontrole glikemije. Uzimaju se peroralnim putem, sa ili bez obroka u bilo koje doba dana, pa se jednostavno primjenjuju. U osoba sa ŠBT2 dovode do sniženja HbA1c (u prosječnom rasponu od 0,65 % do 0,8 %), kao i sniženja koncentracije glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Oni se dobro podnose, a budući da je njihov mehanizam djelovanja ovisan o glukoznoj pojavi hipoglikemije može biti samo iznimna ili je vezana uz učinak drugog lijeka pri kombiniranom liječenju (najčešće zabilježena u trojnoj terapiji s metforminom i derivatom sulfonilureje). DPP-4 inhibitori ne dovode do porasta tjelesne mase u liječenih osoba, odnosno imaju neutralan učinak u odnosu prema placeboj skupini u kliničkim ispitivanjima. Linagliptin je jedini DPP-4 inhibitor koji se primarno eliminira putem žuči pa se može primjenjivati u svim stadijima bubrežne bolesti bez podešavanja doze, dok je dozu ostalih pripadnika ove skupine lijekova potrebno prilagoditi bubrežnoj funkciji (4, 40).

Iako je djelovanje DPP-4 inhibitora relativno specifično za GLP-1 peptid, dugotrajne posljedice inhibicije DPP-4 enzima nisu još poznate kao ni učinci inhibicije

na druge fiziološke supstrate ovog enzima (npr. faktore rasta, kemokine, supstanciju P koja posreduje pri osjetu boli i upali, i dr.). Iako su prijavljeni slučajevi akutnog pankreatitisa u bolesnika na terapiji DPP-4 inhibitorima, trenutni podatci su nedovoljni za ustanovljavanje uzročno-posljedične povezanosti između DPP-4 inhibitora i pankreatitisa (41–44). Pritom je važno naglasiti da su ŠBT2 i hipertrigliceridemija sami neovisni čimbenici rizika za razvoj pankreatitisa, a DPP-4 inhibitori tome moguće pogoduju svojim učincima na funkciju imunološkog sustava. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se može širiti prema leđima. Ako se sumnja na pankreatitis, liječenje DPP-4 inhibitorima treba prekinuti. Također je nužan oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi (45). Nakon stavljanja ovih lijekova u promet, također su kao nuspojave spontano prijavljeni tumori gušterače. U nekliničkim ispitivanjima uočeno je da produljena aktivacija GLP-1 receptora povećava masu β -stanica poticanjem stanične proliferacije i smanjenjem apoptoze (46). Na animalnim su modelima uz inkretinsku terapiju također opažene prekancerozne promjene gušterače (47). Trenutno je malo dokaza o sličnim učincima dugotrajne primjene DPP-4 inhibitora na β -stanice u bolesnika sa ŠBT2 (48).

Iako su postojali sigurnosni signali o mogućoj povezanosti DPP-4 inhibitora i zatajenja srca, recentna istraživanja su pokazala da DPP-4 inhibitori imaju neutralan učinak na pojavnost KV bolesti. Ipak, pojedini lijekovi iz skupine se mogu povezati s povećanim rizikom od srčanog zatajenja, što se odnosi na saksagliptin (49, 50) i alogliptin (51). Naime, u istraživanjima koja su imala za cilj procijeniti KV sigurnost primijećen je nešto veći broj hospitalizacija zbog srčanog zatajenja u bolesnika koji su imali u terapiji saksagliptin ili alogliptin, dok isto nije ustanovljeno za ostale DPP-4 inhibitore (52–54). Povećan rizik za hospitalizaciju zbog srčanog zatajenja kod saksagliptina je bio povezan s dodatnim rizičnim čimbenicima; kroničnom bubrežnom bolesti, početnim povećanim vrijednostima natrijuretskog peptida i srčanim zatajenjem u anamnezi. S obzirom na blago povećanje rizika od srčanog zatajenja, klinički značaj ovoga nije potpuno jasan. Također u navedena istraživanja su bili uključeni bolesnici s već postojećim KV bolestima, te rezultati ovih istraživanja nisu primjenjivi za populaciju koja boluje od ŠBT2, a nema KV komorbiditete. Trenutna preporuka je prekid terapije saksagliptinom i alogliptinom u bolesnika koji razviju srčano zatajenje (55), dok ne postoje druga ograničenja u primjeni DPP-4 inhibitora povezana uz njihov KV profil.

Agonisti GLP-1 receptora vežu se na GLP-1 receptor i aktiviraju ga čime se pojačava lučenje inzulina iz β -stanica gušterače kod povišene koncentracije glukoze u plazmi. Istodobno potiskuju lučenje glukagona koje je neprimjereno

povećano u bolesnika sa ŠBT2, a niže koncentracije glukagona dovode do smanjene jetrene produkcije glukoze. No, ne umanjuju normalan (kompenzatorni) odgovor glukagona i drugih hormona na hipoglikemiju. Dodatni mehanizam snižavanja GUP uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca zbog čega se glukoza iz hrane sporije pojavljuje u krvotoku. Oponašajući djelovanje endogenog GLP-1 ovi su lijekovi njegovi funkcionalni analozi uvriježenog naziva *inkretinski mimetici*. Zbog proteinske strukture primjenjuju se supkutano (s.c.). Proizvedeni tehnologijom rekombinantne DNK imaju strukturu koja se djelomično preklapa sa slijedom aminokiselina u ljudskom GLP-1. Pritom je liraglutid acilirani analog GLP-1 s podudarnošću sekvence aminokiselina od 97 % s endogenim GLP-1 (stoga se jedini smatra pravim strukturnim analogom GLP-1) (56). Razlike u molekularnoj strukturi prema endogenom GLP-1 čine ih otpornim na razgradnju DPP-4 enzimom, što rezultira dugim poluvijekom u plazmi. Farmakodinamičko ispitivanje pokazalo je da se u osoba sa ŠBT2 ponovo uspostavlja prva faza lučenja inzulina (postprandijalno) te poboljšava druga faza njegova lučenja (preprandijalno za osnovne metaboličke potrebe organizma).

Razlikujemo kratkodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid s trenutnim oslobađanjem i liksisenatid) koji imaju kraći poluvijek eliminacije (do tri sata) i dugodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid produljenog oslobađanja ili depo oblik, liraglutid, albiglutid i dulaglutid) kod kojih se poluvijek eliminacije kreće u rasponu od 12 sati pa do nekoliko dana. Prema tomu, kratkodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se tijekom sata prije obroka, jedan ili dva puta na dan. Dugodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se jedanput dnevno ili jedanput tjedno, u bilo koje doba dana neovisno o obrocima. Klinička djelotvornost agonista GLP-1 receptora, procijenjena kontroliranim kliničkim ispitivanjima, pokazuje da se primjenom ovih lijekova može postići prosječno sniženje HbA_{1c} u rasponu od 0,75 % do 1,5 %, a bez većeg rizika od pojave hipoglikemije. Primjena agonista GLP-1 receptora povezana je s održanim smanjenjem tjelesne mase u rasponu od 2,8 kg do 4,8 kg, s time da nešto jači učinak postižu upravo dugodjelujući pripravci agonista GLP-1 receptora (među njima je liraglutid indiciran i za liječenje debljine). Smanjenje tjelesne mase posljedica je centralne regulacije apetita pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti te istodobnim ublažavanjem osjećaja gladi što dovodi do smanjenog unosa hrane. Dodatni poželjni učinci u liječenju osoba sa ŠBT2 odnose se na čimbenike KV rizika. To su smanjenje visceralnog masnog tkiva, sniženje arterijskog tlaka i poboljšanje lipidnog profila (4, 57).

Indicirani su za liječenje odraslih pretilih osoba sa ŠBT2, obično u kombinaciji s oralnim antidijabeticima (najčešće metforminom, pioglitazonom ili derivatima sulfonilureje) i/ili bazalnim inzulinom kada se tim lijekovima ne postiže

odgovarajuća regulacija glikemije. Kad se dodaju terapiji derivatima sulfonilureje ili inzulinom, potrebno je razmotriti smanjenje doze postojećih lijekova kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Vrlo česte gastrointestinalne nuspojave (prolazna mučnina, povraćanje i proljev) i supkutani put primjene nepovoljno utječu na suradljivost bolesnika. Primjena agonista GLP-1 receptora ne preporučuje se u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću (usporavaju pražnjenje želučanog sadržaja) ni u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (58). Spontanijem prijavljivanjem nuspojava kod primjene GLP-1 agonista također je zabilježena pojava akutnog pankreatitisa pa je stoga potreban oprez u bolesnika koji imaju pankreatitis u anamnezi. Štetni događaji povezani sa štitnjačom, primjerice struma, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima liraglutida i osobito u bolesnika s otprije postojećom bolešću štitnjače što je naznačeno kao posebno upozorenje u odobrenim informacijama o lijeku (56). Tumori C-stanica štitnjače (adenomi i/ili karcinomi) opaženi su u ispitivanjima kancerogenosti liraglutida i eksenatida u glodavaca, a uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti (56, 58, 59). Uzimajući u obzir dostupne podatke iz literature, nekliničkih i kliničkih ispitivanja te prikaza slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, EMA je kroz postupak ocjene sigurnosnog signala 2015. zaključila da se uzročna povezanost medularnog karcinoma štitnjače s primjenom liraglutida trenutno ne može utvrditi (60). Zbog svega navedenog iskustvo o sigurnosti primjene inkretinske terapije još uvijek se smatra nedostatnim.

Najnovija skupina oralnih antidijabetika, **SGLT2 inhibitori** ili gliflozini, lijekovi su koji koče suprijenosnik natrija i glukoze 2 (SGLT2), glavni transmembranski protein zadužen za reapsorpciju glukoze u proksimalnim tubulima bubrega. Smanjujući reapsorpciju filtrirane glukoze, SGLT2 inhibitori povećavaju izlučivanje glukoze urinom (glikozuriju) i posljedično snižuju povišenu koncentraciju glukoze u plazmi (natašte i postprandijalno). Pri tome ne ometaju normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Glikozurički učinak vidljiv je već nakon prve primijenjene doze te kontinuirano traje tijekom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerulske filtracije.

Povećano izlučivanje glukoze urinom rezultira gubitkom kalorija i smanjenjem tjelesne mase, a također dovodi do osmotske diureze i prolazne natriureze. Diuretski učinak popraćen je blagim sniženjem krvnog tlaka, što može biti izraženo u bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi. Primjenom

SGLT2 inhibitora postiže se prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,5 % do 1,0 %. Budući da njihov učinak ne ovisi o funkciji β -stanica ni tkivnoj osjetljivosti na inzulin, ovi su lijekovi pogodni u liječenju bilo kojeg stadija ŠBT2. Zbog mehanizma djelovanja, glikemijska djelotvornost im ovisi o bubrežnoj funkciji te je smanjena u osoba koje imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerojatno u potpunosti izostaje u osoba s teškim bubrežnim oštećenjem. Primjenjuju se peroralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje, u monoterapiji ili kao dodatak u kombiniranom liječenju s drugim antidijabeticima, uključujući inzulin. Zbog svog mehanizma koji je neovisan o inzulinu, SGLT2 inhibitori imaju nizak potencijal izazivanja hipoglikemije, no ako se koriste u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima taj potencijal višestruko raste. Nedostaci SGLT2 inhibitora uključuju poliuriju, neravnotežu elektrolita te povećanu učestalost infekcija urogenitalnog trakta povezanih s glikozurijom. U svjetskoj bazi nuspojava genitalni svrbež povezan s gljivičnom infekcijom genitalnog područja razmatra se kao sigurnosni signal jer u trenutno odobrenim informacijama o lijeku nedostaju odgovarajuće mjere upravljanja rizikom kojima bi se zadržala suradljivost bolesnika. Iako ne-ozbiljna nuspojava, prepoznato je da genitalni svrbež ozbiljno narušava kvalitetu života pacijenta te nerijetko zahtijeva dodatno liječenje uporne gljivične infekcije i u konačnici prekid primjene SGLT2 inhibitora. Procijenjena prevalencija genitalnih infekcija u liječenih bolesnika je 5–10 %, a češće su u žena u premenopauzi te pretilih. Pojavnost je najviša u prvih nekoliko mjeseci liječenja. Dugoročni utjecaj kronične glukozurije na mokraćni sustav zasad je još nepoznat (61). Nadalje, njihov diuretski učinak može dovesti do nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, dehidracija). SGLT2 inhibitori mogu pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje povećavajući rizik od dehidracije i hipotenzije pa se istodobna primjena ovih lijekova ne preporučuje. Potreban je povećan oprez u stanjima koja dovode do gubitka tekućine (npr. akutna gastrointestinalna bolest) te u starijih bolesnika koji imaju veći rizik od deplecije volumena, veću vjerojatnost da se liječe diureticima i veću incidenciju bubrežnog oštećenja. Primjenu SGLT2 inhibitora u bolesnika sa zatajenjem srca ograničava postojeća terapija diureticima (npr. furosemidom, spironolaktonom) zbog povećanog rizika od ortostatske hipotenzije, pogoršanja bubrežne funkcije i hiperkalemije (21, 62). U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima zabilježeni su i rijetki slučajevi atipične dijabetičke ketoacidoze s umjereno povišenim vrijednostima glukoze u krvi (ispod 14 mmol/L). Rizik je veći u bolesnika s niskom rezervom funkcije β -stanica (npr. bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), u stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, u slučaju sniženja doze

inzulina ili povećanih zahtjeva za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. Kada se SGLT2 inhibitori primjenjuju u kombinaciji s inzulinom, često je potrebno smanjiti dozu inzulina da bi se izbjegla hipoglikemija, a niža doza inzulina može biti nedostatna za suzbijanje lipolize i ketogeneze. Također se smatra da je mehanizam nastanka ketoacidoze povezan s izravnim djelovanjem SGLT2 inhibitora na α -stanice gušterače, čime se potiče sekrecija glukagona koji zatim stimulira ketogenezu u jetri. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja upućuju da se ova ketoacidoza javlja s većom učestalošću u bolesnika sa ŠBT1 koji se neodobreno (*off-label*) liječe SGLT2 inhibitorima (4, 63).

Inzulinski pripravci u liječenju šećerne bolesti tipa 2

Inzulinska terapija kod ŠBT2 opravdana je u:

- slučajevima kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju (≥ 2) neinzulinskih antidijabetika ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije;
- novodijagnosticiranih osoba koje imaju izrazito visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina ($HbA1c > 11\%$) i izražene simptome hiperglikemije (poliurija, polidipsija, gubitak težine i dr.);
- oboljelih s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja priječi primjenu neinzulinskih antidijabetika;
- hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolesti (4).

Inzulinska terapija također se uvodi po nastupu trudnoće jer inzulin ne prelazi placentalnu barijeru. Primarno djelovanje inzulina je regulacija metabolizma glukoze. Inzulin snižava razinu glukoze u krvi olakšavanjem unosa glukoze u stanice skeletnih mišića i masno tkivo, te inhibicijom otpuštanja glukoze iz jetre. Osim toga, inzulin inhibira lipolizu u adipocitima, inhibira proteolizu i poboljšava sintezu proteina. Inzulinski pripravci dostupni na našem tržištu proizvode se tehnologijom rekombinantne DNK, a uključuju rekombinativni humani inzulin i niz rekombinantnih analoga izvedenih modifikiranjem slijeda aminokiselina u molekuli humanog inzulina čime se mijenja stopa apsorpcije nakon s.c. injekcije (14). Ovisno o njihovoj topljivosti te nastupu i trajanju učinka razlikujemo sljedeće skupine inzulinskih pripravaka:

(1) **Brzodjelujući**, topljivi humani (regularni ili obični) inzulin i inzulinski analozi (lispro, aspart, glulizin), koji se zbog brzog početka djelovanja primjenjuju potkožnim bolusom uz obrok (otuda naziv prandijalni inzulini), obično u kombinaciji s bazalnim inzulinom (tzv. bazal-bolus terapija) ili bazalnim inzulinom i neinzulinskim antidijabeticima. Brzodjelujući inzulinski analozi mogu se primijeniti i kontinuiranom s.c. infuzijom pomoću inzulinske pumpe pri čemu

sami pokrivaju potrebu za bazalnim i prandijalnim inzulinom. Za razliku od analoga, humani inzulin se ne smije primjenjivati inzulinskom infuzijskom pumpom zbog opasnosti od precipitacije u kateterima pumpe. Učinak analoga nastupa brže i traje kraće u usporedbi s humanim inzulinom. Ubrzana apsorpcija inzulinskih analoga omogućuje njihovu primjenu bliže obroku (neposredno prije ili nakon obroka) u odnosu na humani inzulin (30–45 min prije obroka). Nadalje se bilježi manje epizoda postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija kod primjene inzulinskih analoga, dok je učinkovitost na glukoregulaciju usporediva. Brzodjelujući inzulinski pripravci pogodni su i za intravensko liječenje dijabetičke ketoacidoze, tijekom akutne bolesti ili nakon operativnog zahvata, kada ih primjenjuju isključivo zdravstveni djelatnici (4, 64);

(2) **Srednjedugodjelujući**, netopljivi inzulinski pripravci, odnosno suspenzije za s.c. injekciju u kojima je inzulin vezan na protamin (izofan oblik) čime se odgađa apsorpcija i početak djelovanja te produljuje učinak inzulina. Na našem je tržištu dostupan humani izofan inzulin poznat još kao neutralni protaminski Hagedornov ili NPH inzulin. Primjenjuje se kao večernja i/ili jutarnja s.c. injekcija za pokrivanje bazalnih potreba. Suspenzije inzulina ne smiju se primijeniti intravenski ni pomoću inzulinske infuzijske pumpe (4, 65);

(3) **Dugodjelujući**, topljivi inzulinski analozi (glargin, detemir, degludek) koji se zbog dugog djelovanja najčešće primjenjuju jedanput na dan kao bazalni inzulini. Nakon s.c. injekcije u potkožnom tkivu tvore složenije strukture (precipitate, komplekse ili depoe) iz kojih se u cirkulaciju postupno otpuštaju male količine inzulina što osigurava ravnomjernu, predvidljivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez vršnih koncentracija i s produljenim djelovanjem. Takav stabilan farmakokinetički profil omogućuje neprekidno pokrivanje potreba za bazalnim inzulinom, manje oscilacija u vrijednostima glikemije i smanjeni rizik od noćnih hipoglikemija u odnosu prema NPH inzulinu. Ne smiju se primjenjivati intravenski jer to može rezultirati teškom hipoglikemijom. Također, za njihovu primjenu ne smije se koristiti inzulinska infuzijska pumpa (4, 66);

(4) **Predmiješani** inzulinski pripravci s bifazičnim djelovanjem, dostupni kao suspenzije koje sadrže brzodjelujući inzulin (humani inzulin ili inzulinski analog) i isti inzulin kristaliziran s protaminom (srednjedugodjelujuća komponenta) ili kao otopine koje sadrže brzodjelujući i dugodjelujući inzulinski analog. Ove fikсне mješavine pokrivaju potrebu za bazalnim i prandijalnim inzulinom. Mogu se primjenjivati u monoterapiji (jednom ili dvaput dnevno uz glavni obrok), u kombinaciji s neinzulinskim antidijabeticima te u kombinaciji s brzodjelujućim inzulinom uz ostale obroke. Uz njihovu je primjenu poželjan ustaljeni dnevni raspored obroka i aktivnosti. Namijenjeni su samo za s.c. injekciju (4, 67).

Pristup inzulinskom liječenju u ŠBT2 varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, periferne inzulinske rezistencije i proizvodnji glukoze u jetri. Prilagodba doze može biti potrebna ako bolesnik pojača tjelesnu aktivnost, promijeni uobičajenu prehranu ili tijekom popratne bolesti. Tako u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog smanjenog kapaciteta glukoneogeneze te usporenog metabolizma inzulina. S druge strane, infekcije i stanja praćena vrućicom obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Kao posljedica prekomjernog djelovanja inzulina u odnosu na unos hrane i potrošnju energije može nastupiti hipoglikemija, koja je općenito najčešća nuspojava inzulinske terapije. Svojim anaboličkim djelovanjem te uslijed hipoglikemija koje zahtijevaju unos hrane, inzulin također dovodi do porasta tjelesne mase. Stoga se u bolesnika sa ŠBT2 koji su na inzulinskoj terapiji preporučuje kombinirano liječenje metforminom ili agonistom GLP-1 kako bi se barem djelomično poništio učinak inzulina na povećanje tjelesne mase (68). Kako inzulin uzrokuje retenciju natrija i vode zabilježeni su i slučajevi edema te zatajenja srca, često pri kombiniranoj primjeni s pioglitazonom (64).

Klinički podaci o pojedinim skupinama antidijabetika sažeto su prikazani u prilogu na kraju članka (tablica 2. i 3.)

Farmakološki pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2

Uz poželjnu redukciju tjelesne mase i promjenu životnih navika, prvi lijek izbora u liječenju ŠBT2 je metformin. Nužno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ako ne postoje kontraindikacije. Primjena metformina omogućava učinkovit i dugotrajan antihiperglikemijski učinak uz vrlo nizak rizik od razvoja hipoglikemije te povoljan utjecaj na tjelesnu masu neovisno o postojećem indeksu tjelesne mase. Metformin, također, smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. Ako je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi, u terapiju se uvodi drugi neinzulinski antidijabetik čiji će odabir ovisiti o individualnim potrebama i sklonostima pacijenta, prisutnim komorbiditetima (npr. KV bolest i pretilost), te nuspojavama (npr. hipoglikemija i porast tjelesne mase), cijeni i dostupnosti lijeka. Primjerice, u slučaju dijagnosticirane KV bolesti ili preboljelog KV incidenta preporuča se uvesti lijek iz skupine SGLT2 inhibitora (ako je eGFR zadovoljavajuća) i/ili GLP-1 agonista, koji dokazano smanjuje rizik od KV događaja. SGLT2 inhibitori s dokazano povoljnim učinkom na očuvanje bubrežne funkcije (empagliflozin i kanagliflozin) i u odsutnosti kontraindikacija lijekovi su izbora kod kronične bubrežne bolesti, dok je druga mogućnost primjena GLP-1 agonista s dokazanim kardioprotektivnim djelovanjem

(npr. liraglutid i semaglutid). Dodatne prednosti ove dvije skupine antidijabetika su učinkovitost u liječenju osoba s visokim vrijednostima HbA1c (iznad 9 %), smanjenje tjelesne mase i nizak rizik od hipoglikemije (76).

Ako se nakon tri mjeseca monoterapijom ne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije, sljedeći je korak dodavanje još jednog neinzulinskog antidijabetika s komplementarnim mehanizmom djelovanja (op. ne preporučuje se kombinirana primjena DPP-4 inhibitora i GLP-1 agonista). Na taj se način, u prosjeku, može očekivati daljnje sniženje HbA1c od približno 1 % (4). Na tržištu su dostupne i fiksne kombinacije antidijabetika koje pojednostavnjuju doziranje i pridonose djelotvornijem postizanju glikemijskih ciljeva, jer ih bolesnici bolje prihvaćaju. Uvođenje dvojne terapije opravdano je razmotriti i kao početno liječenje u oboljelih kojima je prilikom postavljanja dijagnoze utvrđen HbA1c od najmanje 1,5 % iznad individualno očekivane ciljne vrijednosti (76).

Ako primjenom dvojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, treba prije svega razmotriti suradljivost pacijenta i pravilnu primjenu lijekova. Potom je moguće zamijeniti neki od lijekova u terapijskoj shemi lijekom drugog mehanizma djelovanja, odnosno dodati treći neinzulinski antidijabetik ili pak razmotriti uvođenje inzulinske terapije. Općenito, povećanje broja lijekova povećava rizik od nuspojava i interakcija, negativno utječe na suradljivost pacijenta i povisuje cijenu liječenja (4). U trojnoj neinzulinskoj terapiji jedna od racionalnih mogućnosti je primjena kombinacije metformina, pioglitazona i GLP-1 agonista kojom se istodobno djeluje na sve glavne patofiziološke mehanizme u podlozi ŠB: inzulinska rezistencija, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre i oštećena sekretorna funkcija β -stanica (20).

Kod prijelaza na terapiju s.c. injekcijom kao lijekovi prvog izbora općenito se preporučuju GLP-1 agonisti. Međutim, slabija podnošljivost i visoka cijena glavna su ograničenja njihove primjene. Pri uvođenju inzulinske terapije najpogodnije za oboljeloga jest primjena terapijske sheme s jednom injekcijom bazalnog inzulina na dan uz zadržavanje metformina i/ili drugog antidijabetika koji je prethodno bio davan u liječenju. Ako unatoč kombiniranoj primjeni s bazalnim inzulinom nije postignuta dobra regulacija glikemije, opravdano je intenzivirati terapiju dodavanjem GLP-1 agonista ili SGLT2 inhibitora (ako već prethodno nisu uključeni u terapijsku shemu) ili pak jedne doze brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok za korekciju postprandijalne hiperglikemije. Uvođenje GLP-1 agonista ili SGLT2 inhibitora posebno je vrijedna opcija u pretilih osoba, jer omogućava jednaku ili bolju učinkovitost uz gubitak tjelesne mase i manje hipoglikemija nego u intenziviranoj terapiji dodavanjem brzodjelujućeg inzulina. Dodatna mogućnost intenziviranja terapije jest primjena predmiješanog

umjesto bazalnog inzulina, jednom ili dva puta na dan u dozi prema potrebama osobe sa šećernom bolesti, ali uz veći rizik od hipoglikemije i porasta težine. Ako se ni tada ne postigne dobra regulacija glikemije, sljedeći mogući korak je potpuni prelazak na bazal-bolus terapijsku shemu: bazalni inzulin titrira se prema glikemiji natašte, a bolusi brzodjelujućeg inzulina prema vrijednostima glikemije prije svakog obroka. U posljednje objavljenim zajedničkim smjernicama Američkoga dijabetološkog društva (ADA) i Europskog udruženja za istraživanje dijabetesa (EASD) iz prosinca 2018. detaljno su raščlanjene preporuke za farmakološko liječenje ŠBT2 sukladno potrebama oboljelog, s naglaskom na sekundarnu prevenciju KV incidenata u visokorizičnih bolesnika. Vodeće je načelo redovito procjenjivati djelotvornost i sigurnost primjene odabranog modaliteta liječenja (svakih tri do šest mjeseci); postojeću terapiju potrebno je prilagoditi promjeni načina života ili uvođenju drugog antidijabetika te zamijeniti ako rizici nadmašuju korist primjene (76).

Uz liječenje povišenih razina glukoze u plazmi primjenom antidijabetika, također je potrebno optimalno regulirati lipide u krvi i visoki tlak. U tom smislu osobe koje boluju od ŠBT2 imat će dobrobit od terapije statinima i ACE-inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Nadalje, probir i rano liječenje retinopatije, probir proteina u urinu, redovita njega i pregled stopala te prestanak pušenja dodatne su učinkovite i ekonomične mjere prevencije kroničnih komplikacija ŠB (77).

Zaključak

Iako je postizanje normoglikemije poput one u zdravih osoba za većinu oboljelih od ŠB nedostižno, svaka terapija koja pridonosi glukoregulaciji odgađa razvoj komplikacija i pridonosi boljoj kvaliteti života bolesnika. Terapija ŠBT1 prvenstveno je usmjerena na održavanje dobre glikemije, a u bolesnika sa ŠBT2 dodatno se mora posvetiti pažnja liječenju pridruženih stanja kao što su debljina, hipertenzija i dislipidemija. Prekomjerna akumulacija masnog tkiva povećava inzulinsku rezistenciju što pogoršava regulaciju glikemije i iziskuje intenziviranje terapije koja opet može voditi u pretilost. Stoga je smanjenje tjelesne mase sastavni dio terapijskog zbrinjavanja osoba sa ŠBT2 te je preporučljivo izbjegavati antidijabetike koji dovode do porasta tjelesne mase (derivati sulfonilureje, glinidi, inzulin). Kako je u debljini vodeći poremećaj inzulinska rezistencija liječenje se obično započinje lijekovima koji povećavaju osjetljivost na inzulin, a to je prije svega metformin iz skupine bigvanida (17). U slučaju potrebe za kombiniranom primjenom antidijabetika poželjno je kombinirati one s učinkom na smanjenje tjelesne mase, a dokazano najpovoljniji učinak imaju metformin,

GLP-1 agonisti i SGLT2 inhibitori (4). S ciljem postizanja optimalnih ishoda liječenja ŠB potrebno je voditi računa o sigurnosnom profilu pojedine terapijske skupine antidijabetika kojeg određuje mehanizam djelovanja i/ili drugi potencijalni učinci lijeka. Rizici dugotrajne primjene novih skupina antidijabetika nisu u potpunosti razjašnjeni te je iz spontanijh prijava sumnji na njihove nuspojave proizašlo niz sigurnosnih signala. U nekima od njih ocijenjeno je da trenutno raspoloživi podaci ne potvrđuju povezanost lijeka s nuspojavom pa se sigurnost primjene lijeka nastavlja pomno pratiti bez drugih regulatornih mjera (primjerice, liraglutid i medularni karcinom štitnjače). Neki se sigurnosni signali i dalje razmatraju (primjerice, SGLT2 inhibitori i genitalni svrbež kao prepreka bolesnikovoj adherenciji), dok je konačna ocjena drugih dovela do izmjena u informacijama o lijeku (karcinom mokraćnog mjehura ili hematurija kao kontraindikacije za primjenu pioglitazona, dijabetička ketoacidoza kao rijetka nuspojava SGLT2 inhibitora) ili pak povlačenja lijeka iz prometa (rozigitazon i rizik od infarkta miokarda).

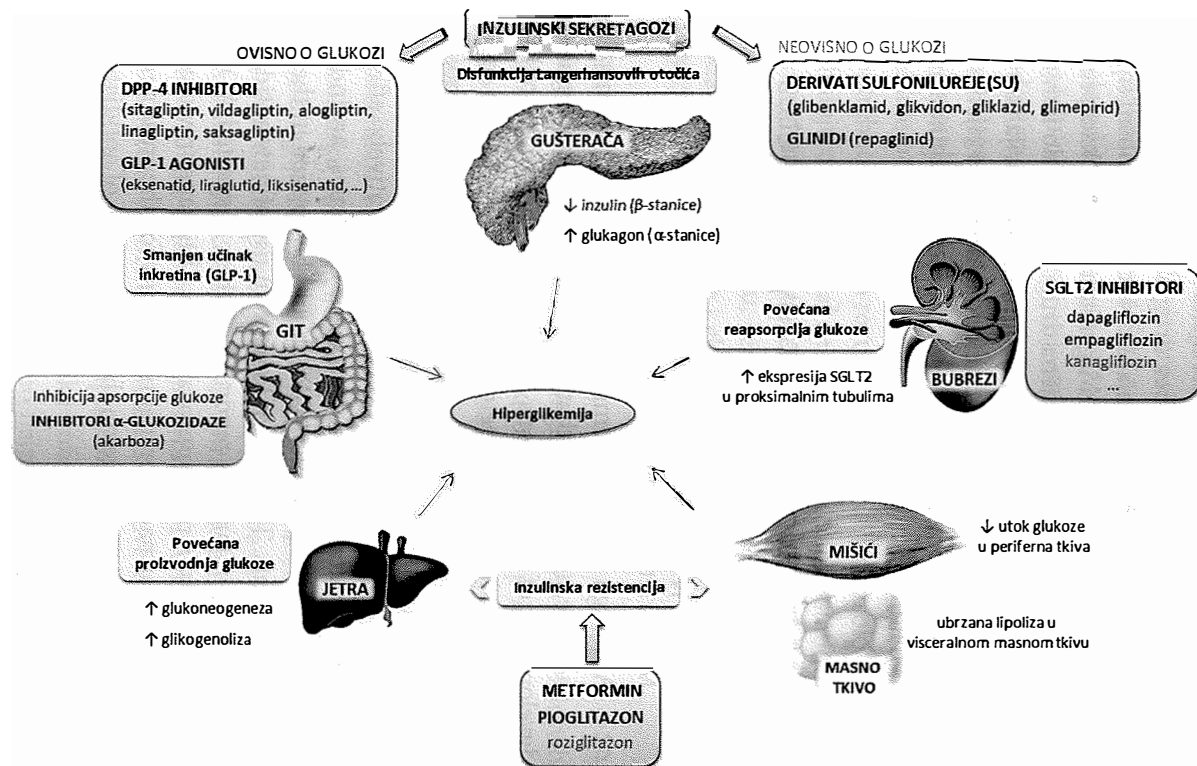


Farmacological therapy of diabetes mellitus type 2

J. Cvek, N. Mirošević Skvrce, K. Vučić, A. Andrić,
M. Ortner Hadžiabdić

Abstract Although normoglycemia for most diabetic patients is hard to achieve, any therapy that contributes to glucose regulation may delay the development of complications and improve the quality of life for the patients. While therapy of type 1 diabetes is primarily focused on maintaining good glycemic control, in patients with type 2 diabetes attention should also be paid to the treatment of comorbidities. Polypharmacy in type 2 diabetes increases the risk of adverse drug reactions (ADRs) and negatively affects patient adherence. In order to attain optimal treatment outcomes, an individualized approach with awareness of possible ADRs should be applied in the pharmacotherapy of diabetic patients. The risks of long-term use of new antidiabetics are not fully clarified and spontaneous reporting of their suspected ADRs resulted in a series of safety signals in post-approval phase. This paper reviewed the available literature on the pharmacotherapeutic options for the treatment of type 2 diabetes and lists current knowledge on the safety profile of antidiabetic drugs.

PRILOZI



Slika 1. ► Patofiziologija ŠBT2 i mogućnosti liječenja [prilagođeno prema (20)]

DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2; GIT = gastrointestinalni sustav.

Tablica 1. ► Antidiijabetici odobreni za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj (RH)¹

SKUPINA	Djelatna tvar	ATK oznaka	Osnovni fiziološki učinak	Posebna napomena	Cijena ²
BIGVANIDI					
	metformin	A10BA02	smanjenje stvaranja glukoze u jetri; poboljšanje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin	/	niska
TIAZOLIDINDIONI (GLITAZONI)					
	roziglitazon	A10BG02	poboljšanje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin aktivacijom jezgrenog PPAR _γ receptora	zbog povećanja KV rizika roziglitazon je povučen s europskog tržišta u listopadu 2010., a odobrenje u RH ukinuto je u prosincu iste godine	niska
	pioglitazon	A10BG03			
INHIBITORI α-GLUKOZIDAZE					
	akarboza	A10BF01	usporavanje razgradnje složenih šećera i apsorpcije glukoze iz tankog crijeva	izražene nuspojave probavnog sustava	niska
DERIVATI SULFONILUREJE (SU)					
	glibenklamid	A10BB01	stimulacija lučenja inzulina (inzulinski sekretagozi), neovisno o koncentraciji glukoze u plazmi (GUP)	uzrokuju porast tjelesne mase	niska
	glikvidon	A10BB08		prisutan je umjeren rizik hipoglikemije	
	gliklazid	A10BB09			
	glimepirid	A10BB12			
MEGLITINIDI (GLINIDI, ANALOZI SU)					
	repaglinid	A10BX02	kratkodjelujući inzulinski sekretagozi za smanjenje postprandijalne hiperglikemije	/	niska
	nateglinid	A10BX03			

SKUPINA	Djelatna tvar	ATK oznaka	Osnovni fiziološki učinak	Posebna napomena	Cijena ²
INKRETINSKI MODULATORI					
DPP-4 inhibitori (inkretinski pojačivači)					
▼	sitagliptin	A10BH01	stimulacija lučenja inzulina ovisno o GUP putem inhibicije razgradnje endogenih inkretina	/	umjerena
	vildagliptin	A10BH02			
	saksagliptin	A10BH03			
	alogliptin	A10BH04			
	linagliptin	A10BH05			
GLP-1 agonisti (inkretinski mimetici/analози)					
▼	eksenatid	A10BJ01	stimulacija lučenja inzulina ovisno o GUP putem aktivacije GLP-1 receptora (agonisti GLP-1 receptora)	primjenjuju se supkutano	vrlo visoka
▼	liraglutid	A10BJ02		pogoduju gubitku tjelesne mase	
▼	liksisenatid	A10BJ03			
▼	albiglutid	A10BJ04			
▼	dulaglutid	A10BJ05			
▼	semaglutid	A10BJ06			
SGLT2 INHIBITORI (GLIFLOZINI)					
▼	dapagliflozin	A10BK01	smanjenje reapsorpcije filtrirane glukoze čime se povećava glukozurija	pogoduju gubitku tjelesne mase	umjerena
▼	kanagliflozin	A10BK02			
▼	empagliflozin	A10BK03		povećana učestalost infekcija urogenitalnog trakta	
▼	ertugliflozin	A10BK04			
				u prosincu 2015. iz komercijalnih razloga prekinuta je opskrba RH tržišta s jedinim odobrenim lijekom koji sadrži kanagliflozin	

SKUPINA	Djelatna tvar	ATK oznaka	Osnovni fiziološki učinak	Posebna napomena	Cijena ²
KOMBINACIJE ORALNIH ANTIDIJABETIKA					
▼	metformin / glibenklamid	A10BD02	komplementarni antihiperглиkemijski učinak	kombinacija <i>metformina</i> i <i>roziglitazona</i> (A10BD03) povučena je s tržišta kad i roziglitazon	niska do umjerena
	metformin / pioglitazon	A10BD05			
	pioglitazon / glimepirid	A10BD06			
	metformin / sitagliptin	A10BD07			
	metformin / vildagliptin	A10BD08			
	pioglitazon / alogliptin	A10BD09			
	metformin / saksagliptin	A10BD10			
	metformin / linagliptin	A10BD11			
	metformin / alogliptin	A10BD13			
	metformin / dapagliflozin	A10BD15			
▼	metformin / kanagliflozin	A10BD16			
▼	linagliptin / empagliflozin	A10BD19			
▼	metformin / empagliflozin	A10BD20			
▼	saksagliptin / dapagliflozin	A10BD21			
▼	ertugliflozin / metformin	A10BD23			
▼	ertugliflozin / sitagliptin	A10BD24			
INZULINI I INZULINSKI ANALOZI			regulacija metabolizma glukoze aktivacijom inzulinskog receptora	najčešće nuspojave su hipoglikemija i porast tjelesne mase	niska do umjerena
Brzog djelovanja (prandijalni)					
▼	humani regularni	A10AB01			
▼	lispro	A10AB04			
▼	aspart	A10AB05			
	glulizin	A10AB06		nastup djelovanja: 5–15 min (analozi) ili unutar 30 min (humani)	
				trajanje djelovanja: 2–4 h (analozi) ili 5–8 h (humani)	

SKUPINA	Djelatna tvar	ATK oznaka	Osnovni fiziološki učinak	Posebna napomena	Cijena ²
Bazalni srednje dugog djelovanja (NP suspenzije)					
	humani izofan (bazalni)	A10AC01		nastup djelovanja: unutar 90 min	umjerena
	lispro protamin	A10AC04		trajanje djelovanja: 15–20 h	
Bazalni dugog djelovanja i kombinacije s GLP-1 agonistima					
▼	glargin	A10AE04		nastup djelovanja: unutar 60–120 min	visoka do vrlo visoka
	detemir	A10AE05			
	degludek	A10AE06			
▼	glargin / liksisenatid	A10AE54		trajanje djelovanja: > 20 h	
▼	degludek / liraglutid	A10AE56			
Predmiješani (srednje dugog ili dugog djelovanja + brzog djelovanja)					
	humani izofan / humani	A10AD01		nastup djelovanja određuje komponenta brzodjelujućeg inzulina, a trajanje djelovanja komponenta srednjedugo- ili dugodjelujućeg inzulina	umjerena do visoka
	lispro protamin / lispro	A10AD04			
	aspart protamin / aspart	A10AD05			
	degludek / aspart	A10AD06			

DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2; PPAR γ = receptor gama aktiviran peroksisomskim proliferatorom; KV = kardiovaskularni; NP = neutralni protaminski inzulini;

▼ Lijek je nakon stavljanja u promet pod dodatnim praćenjem zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene kroz duži period u široj populaciji; time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija;

¹ Popis antidijabetika uključuje nacionalno odobrene od Agencije za lijekove i medicinske proizvode RH (HALMED) i centralizirano odobrene od Europske komisije (do travnja 2019.); neki odobreni lijekovi povučeni su s hrvatskog tržišta (označeni **ukošeno**) ili nisu još stavljeni u promet (označeni crvenom bojom);

² Cijena originalnog pakiranja lijeka u kunama (kn) svrstana je prema sljedećem: niska (< 150 kn), umjerena (150–299 kn), visoka (300–499 kn) i vrlo visoka ($\geq$ 500 kn). Izvor: (4, 14, 15).

Tablica 2. ► Glavna obilježja primjene antidijabetika

Skupina/lijek	Očekivano smanjenje HbA _{1c} (%) kod monoterapije	Primjena ovisno o bubrežnoj funkciji	Utjecaj na tjelesnu masu	Kardiovaskularna (KV) sigurnost primjene
Metformin	1-2	Kontraindiciran kod CrCl < 30 mL/min	0 / ↓	Primiječeno smanjenje KV događaja i smrtnosti (UKPDS studija, Ref. 69)
Inzulin	1,5-3,5	Može se primjenjivati uz češće kontrole GUP-a i po potrebi uz prilagodbu doze	↑	Nije primijećen učinak na KV ishode
Sulfonilureje	1-2	Glibenklamid, glimepirid i gliklazid kontraindicirani kod CrCl < 30 mL/min Glikvidon ne zahtijeva prilagodbu doze	↑	Nije u potpunosti utvrđeno
Agonisti GLP-1 receptora	0,5-1	Ne preporučuju se kod CrCl < 30 mL/min	↓	Povoljan učinak na KV čimbenike rizika (smanjenje visceralnog masnog tkiva, sniženje arterijskog tlaka i poboljšanje lipidnog profila); dokazano smanjenje KV smrtnosti uz liraglutid, semaglutid i dulaglutid (Ref. 70)
Tiazolidindioni	0,5-1,4	Pioglitazon ne zahtijeva prilagodbu doze	↑	Roziglitazon je 2010. povučen s tržišta zbog povećanog rizika od KV događaja Pioglitazon nema nepovoljan KV profil, ali može pogoršati edeme kod srčanog zatajenja
Glinidi (repaglinid)	0,5-1,5	Potreban je oprez pri titraciji doze kod oštećenja bubrega	↑	/

Skupina/lijek	Očekivano smanjenje HbA _{1c} (%) kod monoterapije	Primjena ovisno o bubrežnoj funkciji	Utjecaj na tjelesnu masu	Kardiovaskularna (KV) sigurnost primjene
SGLT2 inhibitori	0,5-0,7	Empagliflozin i kanagliflozin se ne preporučuju kod CrCl < 15 mL/min Dapagliflozin se ne preporučuje kod CrCl < 60 mL/min	↓	Empagliflozin i kanagliflozin smanjuju KV oboljevanje i smrtnost (Ref. 70)
DPP-4 inhibitori	0,5-0,8	Linagliptin ne zahtijeva prilagodbu doze Alogliptin, sitagliptin, vildagliptin – potrebna je prilagodba doze kod CrCl < 60 mL/min Saksagliptin se ne preporučuje kod CrCl < 30 mL/min, a prilagodba doze potrebna je kod CrCl 30-60 mL/min	0	Neutralan učinak na KV ishode. Saksagliptin i alogliptin povezani su s češćim hospitalizacijama u bolesnika sa srčanim zatajenjem (Ref. 55)
Akarboza	0,5-1,0	Kontraindicirana kod CrCl < 30 mL/min	0	Smanjenje rizika od razvoja KV događaja i hipertenzije u bolesnika s oštećenom tolerancijom glukoze (Ref 34)

DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2; HbA_{1c} = glikirani hemoglobin A_{1c}; CrCl = klirens kreatinina; GUP = glukoza u plazmi; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study;

Legenda boja za primjenu lijeka u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega: crveno = kontraindicirani, zeleno = dozvoljena primjena, ostali = dozvoljena primjena uz upozorenja i/ili prilagodbu doze; Legenda boja za utjecaj lijeka na tjelesnu masu: crveno (↑) = povećanje, zeleno (↓) = gubitak, ostalo (0) = neutralan.

Tablica 3. ► Sigurnosni profil odabranih skupina antidijabetika

Skupina/lijek	Nuspojave	Kontraindikacije	Sigurnosni signali*
INZULINI	■ vrlo često ($\geq 10\%$) hipoglikemija ■ reakcije na mjestu injiciranja (češće uz analoge): bol, crvenilo, upala, oticanje, svrbež ■ porast tjelesne mase, edem i zatajivanje srca (često u kombinaciji s pioglitazonom)	■ i.v. primjena (iznimka su brzodjelujući inzulinski pripravci) ■ s.c. infuzija pomoću inzulinske pumpe (iznimka su brzodjelujući inzulinski analozi)	Inzulin glargin i karcinom dojke (Ref. 71, 72)
PIOGLITAZON	■ često ($\geq 1\%$ i $< 10\%$) porast tjelesne mase ■ vrlo često edem (u kombinaciji s inzulinom) ■ često osteoporotične frakture malih kostiju ■ manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) karcinom mokraćnog mjehura	■ zatajenje srca i li anamneza zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV) ■ oštećenje funkcije jetre ■ dijabetička ketoacidoza ■ postojeći ili preboljeni karcinom mokraćnog mjehura ■ nerazjašnjena makroskopska hematurija	
DPP-4 INHIBITORI	■ hipoglikemija (vrlo često u kombinaciji s metforminom i SU) ■ manje često nazofaringitis ■ rijetko angioedem ■ pankreatitis i bulozni pemfigoid (nepoznate učestalosti)	■ dijabetička ketoacidoza ■ pankreatitis	Inkretinska terapija i karcinom gušterače (Ref. 48) Linagliptin i zatajenje srca (Ref. 73)

Skupina/lijek	Nuspojave	Kontraindikacije	Sigurnosni signali*
GLP-1 AGONISTI	■ vrlo često poremećaji probavnog sustava: mučnina, proljev, povraćanje, bol u abdomenu, gubitak apetita ■ hipoglikemija (vrlo često u kombinaciji sa SU) ■ reakcije na mjestu injiciranja (eritem) ■ gubitak težine ■ manje često akutno zatajenje bubrega ■ pankreatitis (nepoznate učestalosti)	■ teška gastrointestinalna bolest (npr. gastropareza) ■ teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) ■ dijabetička ketoacidoza ■ pankreatitis ■ i.v. ili i.m. primjena	Eksenatid i uvećanje strume (Ref. 74) Liraglutid i medularni karcinom štitnjače (Ref. 60)
SGLT2 INHIBITORI	■ često urogenitalne infekcije: vulvovaginitis, balanitis, pijelonefritis, ... ■ često poliurija i žeđ ■ manje često deplecija volumena ■ rijetko dijabetička ketoacidoza	■ stanja koja dovode do gubitka tekućine (npr. povraćanje) ■ oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 mL/min) ■ terapija diureticima (↑ rizik od dehidracije i hipotenzije) ■ u osoba starijih od 85 godina (↑ rizik od deplecije volumena)	SGLT2 inhibitori i genitalni svrbež (Ref. 61) SGLT2 inhibitori i dijabetička ketoacidoza (Ref. 75)

* Za novije antidijabetike razmatran je velik broj sigurnosnih signala proizašlih iz spontanijh prijava nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neki doveli do izmjena u informacijama o lijeku (pioglitazon i karcinom mokraćnog mjehura, vildagliptin i mialgija, SGLT2 inhibitori i dijabetička ketoacidoza) ili povlačenja lijeka s tržišta (rozigliptazon i KV rizik);

Neki se sigurnosni signali i dalje razmatraju (linagliptin i zatajenje srca, eksenatid i uvećanje strume, SGLT2 inhibitori i genitalni svrbež), a u nekima je ocijenjeno da trenutno raspoloživi podaci ne potvrđuju povezanost (inzulin glargin i karcinom dojke, liraglutid i medularni karcinom štitnjače);

DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2.

1. Aganović I, Metelko Ž. Bolesti metabolizma: XI.11. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Medicinska biblioteka, Naklada Ljevak. 2008; 1244–1264.
2. International Diabetes Federation (IDF): IDF Diabetes Atlas 7th Edition.; 2015. Dostupno na: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>. Pristupljeno: 10.08.2017.
3. World Health Organization (WHO): Global report on diabetes; 2016. Dostupno na: <http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>. Pristupljeno: 09.08.2017.
4. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016; 138:1–21.
5. International Diabetes Federation (IDF): IDF Diabetes Atlas 8th Edition; 2017. Dostupno na: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. Pristupljeno: 04.12.2017.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolesti 2015.–2020. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-program-zdravstvene-zaštite-osoba-sa-šećernom-bolešću-2015_2020.pdf. Pristupljeno: 15.02.2018.
7. Ivanković D, Poljičanin T. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj – epidemiologija i trendovi. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016. 12(46):4–9. Dostupno na: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2250>. Pristupljeno: 15.02.2018.
8. Brkić M, Pibernik-Okanović M. Šećerna bolest kao kronična bolest – potreba redefiniranja modela pružanja skrbi. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016; 12(46):60–66. Dostupno na: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2265>. Pristupljeno: 04.12.2017.
9. Šarić T, Poljičanin T, Benković V, Stevanović R. Trošak dijabetesa u Hrvatskoj. Hrvatsko društvo za farmakoekonomiku i ekonomiku zdravstva; 2012. Dostupno na: <http://drugidoktor.hr/wp-content/uploads/2012/03/Studija-troak-dijabetesa.pdf>. Pristupljeno: 09.10.2017.
10. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes. Diabetes. 2005; 54:S125–S136.
11. Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet. 2006; 367:847–858.
12. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. Medicus. 2004; 13(2):15–25.
13. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med. 2010; 27(2):136–142.
14. Lijekovi u šećernoj bolesti. U: Francetić I, i sur., ur. Farmakoterapijski priručnik 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada; 2015, str. 114–127.
15. HALMED Baza lijekova: ATK skupina A10. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Pristupljeno: ožujak 2019.
16. Antal I, Ljubić S, Smirčić Duvnjak L. Effect of combination therapy in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia Croatica. 2015; 44(4):117–126.
17. Zjačić-Rotkvić V. Oralni hipoglikemizantni lijekovi u liječenju šećerne bolesti. Medix. 2009; 80/81:107–113.

18. Caneck-Varžić S, Prpić-Križevac I, Jandrić Balen M, Marjanac I, Mihaljević S. Type 2 diabetes patient profile at initiation of insulin therapy: Croatian single-center cross sectional study. *Diabetologia Croatica*. 2015; 44(2):41–47.
19. Nolan CJ. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011; 378:169–181.
20. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 2):S127–S138.
21. Zaputović L, Rubeša Miculinić Ž, Matijević Rončević S, Gobić D, Zaninović Jurjević T. Kardiovaskularna sigurnost oralnih antidiijabetika. *Cardiol Croat*. 2016; 11(7):285–294.
22. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabuddhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*. 2017; 60:1639–1647.
23. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017; 60:1566–1576.
24. Josipović J, Katičić D, Pavlović D. Dijabetička nefropatija: dijagnostika, prevencija i liječenje. *Medix*. 2013; 107/108:200–206.
25. HALMED Baza lijekova: Gluformin ER 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem (metforminum) Sažetak opisa svojstava lijeka (odobren 22.05.2017.). Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-212.pdf. Pristupljeno: 25.01.2018.
26. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009; 32(3):187.
27. Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(2):258–73.
28. Li Z, Sun M, Wang F, Shi J, Wang K. Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017; 55(3):210.
29. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34(4):916.
30. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, Mamtani R, Bilker W, Vaughn DJ, Nessel L, Van Den Eeden SK, Ferrara A. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*. 2015; 314(3):265–77.
31. Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, Kool-Houweling L, Strongman H, Linder M, Dolin P, Bahmanyar S. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ*. 2016; 354:i3903.
32. Levin D, Bell S, Sund R et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group, Diabetes and Cancer Research Consortium. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia*. 2015; 58(3):493–504.

33. European medicines agency (EMA): Pioglitazone Teva (pioglitazone) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 11.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002297/WC500125172.pdf. Pristupljeno: 26.01.2018.
34. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290(4):486.
35. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10):938–53.
36. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016; 13(4):e1001992.
37. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(11):4993.
38. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011; 32(15):1900.
39. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in Diabetes. *Front Immunol*. 2015; 6:386.
40. European medicines agency (EMA): Trajenta (linagliptin) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 19.07.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Pristupljeno: 29.01.2018.
41. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(7):534.
42. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(1):48–56.
43. Thomsen RW, Pedersen L, Möller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sørensen HT. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2015; 38(6):1089.
44. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2018; 319(15):1580–1591.

45. European medicines agency (EMA): Januvia (sitagliptin) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 29.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Pristupljeno: 19.06.2018.
46. Chon S, Riveline JP, Blondeau B, Gautier JF. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells. *Diabetes Metab.* 2014; 40(6):411–422.
47. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011; 141(1):150.
48. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs: FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014; 370(9):794–797.
49. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130(18):1579–88.
50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369(14):1317.
51. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB, EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015; 385(9982):2067–76.
52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):232.
53. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321(1):69.
54. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, Wanner C, Kahn SE, Toto RD, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, Marx N, CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation.* 2019; 139(3):351.
55. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin, Content

current as of 03/07/2018. Dostupno na: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>. Pristupljeno 19.04.2018.

56. European medicines agency (EMA): Saxenda (liraglutide) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 28.07.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf. Pristupljeno 10.01.2018.
57. Lončar A, Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. The Effect Of GLP-1 Analogues On Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients – A Retrospective Observational Study. *Diabetologia Croatica*. 2015; 44(2):59–66.
58. European medicines agency (EMA): Bydureon (exenatide, powder and solvent for prolonged-release suspension for injection) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 19.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf. Pristupljeno: 29.01.2018.
59. European medicines agency (EMA): Byetta (exenatide, solution for injection in pre-filled pen) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 21.02.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf. Pristupljeno: 20.06.2018.
60. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 07–10 September 2015. EMA/PRAC/722174/2015, 8 October 2015: Signal of medullary thyroid cancer (liraglutide). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500196245.pdf. Pristupljeno: 19.06.2018.
61. SGLT-2 inhibitors and genital pruritus: A non-serious event with the potential for noncompliance and/or discontinuation. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2017, 3:23–25. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258799/WPN-2017-03-eng.pdf?sequence=1>. Pristupljeno: 19.06.2018.
62. European medicines agency (EMA): Jardiance (empagliflozin) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 11.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf. Pristupljeno: 31.01.2018.
63. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(8):2849–2852.
64. European medicines agency (EMA): Humalog/Humalog Basal/Humalog Mix (insulin lispro) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 16.11.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf. Pristupljeno: 05.02.2018.
65. European medicines agency (EMA): Protaphane (isophane insulin human) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 04.04.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000442/WC500044920.pdf. Pristupljeno: 06.02.2018.
66. European medicines agency (EMA): Levemir (insulin detemir) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 06.02.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf. Pristupljeno: 07.02.2018.

67. European medicines agency (EMA): Ryzodeg (insulin degludec / insulin aspart) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 16.11.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf. Pristupljeno: 08.02.2018.
68. Ortner Hadžiabdić M. Metabolički sindrom. *Medicus*. 2015; 24(2):191–203.
69. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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*. 1998;352(9131):837–53.
70. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2018; 319(15):1580–1591.
71. European medicines agency (EMA): Outcome of review of new safety data on insulin glargine. EMA/329790/2013, 31 May 2013. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf. Pristupljeno: 21.06.2018.
72. Wu JW, Azoulay L, Majdan A, Boivin JF, Pollak M, Suissa S. Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women With Type 2 Diabetes. *J Clin Oncol* 2017; 35(32):3647–3653.
73. Linagliptin and Cardiac failure. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2015, 1:20–27. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255502/WPN-2015-01-eng.pdf?sequence=1>. Pristupljeno: 19.06.2018.
74. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 6–9 October 2014. EMA/PRAC/730503/2014, 6 November 2014: Signal of goitre and worsening, enlargement of goitre (exenatide). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/11/WC500177868.pdf. Pristupljeno: 19.06.2018.
75. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 08–11 June 2015. EMA/PRAC/443961/2015, 9 July 2015: Signal of diabetic ketoacidosis (SGLT2 inhibitors). Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-june-2015_en.pdf. Pristupljeno: 20.06.2018.
76. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669–2701.
77. Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. Šećerna bolest – epidemiološko stanje i javnozdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2011.; 7(28). Dostupno na: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/300/306>. Pristupljeno: 07.12.2017.

Primljeno 21. prosinca 2018., prilagođeno 2. kolovoza 2019.