

Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Slaven Kokić¹, Manja Prašek², Ivana Pavlič Renar³, Dario Rahelić⁴, Eva Pavić⁵, Marica Jandrić Balen⁶, Maja Radman¹, Lea Duvnjak², Dubravka Jurišić-Eržen⁷, Velimir Božikov⁴, Tomas Matić⁴, Vanja Zjačić-Rotkvić⁸, Željka Crnčević-Orlić⁷, Mladen Krnić¹, Željko Metelko²

¹Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Regionalni centar za dijabetes

²Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, KB Merkur, Zagreb, Referentni centar za šećernu bolest Republike Hrvatske

³Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

⁴Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

⁵Sektor za prehranu i dijetetiku, KBC Zagreb

⁶Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

⁷Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

⁸Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KB „Sestre milosrdnice“, Zagreb

SAŽETAK Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2 opći su prijedlog liječenja te je pri pristupu pojedinom bolesniku ovaj prijedlog potrebno individualizirati. Prilikom donošenja odluke u obzir treba uzeti sve komorbiditete, psihološki profil bolesnika kao i vrijeme nastanka šećerne bolesti tipa 2. Jedan od ključnih parametara praćenja je određivanje glikiranoga hemoglobina (HbA_{1c}). Osim farmakoterapije, smjernice donose pregled o edukaciji, prehrani, tjelovježbi i samokontroli bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kao predložkom za stvaranje hrvatskih smjernica o farmakoterapiji, radna skupina Hrvatskoga društva za dijabetes i bolesti metabolizma koristila se je njemačkim smjernicama, dok su dijelovi o prehrani i tjelovježbi nastali prema američkim i kanadskim smjernicama. S obzirom na učestalu pojavu novih spoznaja o regulaciji šećerne bolesti tipa 2, smjernice su podložne promjenama te će se u budućnosti redovito ažurirati.

KLJUČNE RIJEČI edukacija; inzulini; oralni hipoglikemici; prehrana; samokontrola; smjernice; šećerna bolest tipa 2; tjelovježba

UVOD

Budući da se posljednjih godina pojavio čitav niz novih lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2), te s obzirom na činjenicu da su recentne studije upozorile na nužnost vrlo strogih kriterija za postizanje ciljnih vrijednosti glikemijskoga profila, brojna ugledna društva dijabetologa u svijetu izradila su vlastite smjernice. Kako sva svjetska zdravstvena osiguravajuća društva pomno vode kontrolu nad potrošnjom novčanih sredstava, a svaki novi lijek je barem 10 puta skuplji od prethodnoga, svakako je opravdano da društvo donese vlastite, sebi prilagođene i racionalne smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Na 65. danima dijabetologa Hrvatske, održanima na Plitvicama od 26. do 28. studenoga 2009. hrvatski su stručnjaci prikazali postojeće smjernice vodećih društava. To su: ADA (engl. *American Diabetes Association*), EASD (engl. *European Association for the Study of Diabetes*), NICE (engl. *National Institute of Clinical Excellence*), Joslin (*Joslin Diabetes Center*) i AACE (engl. *American Association of Clinical Endocrinologist*) te kanadske i njemačke smjernice.

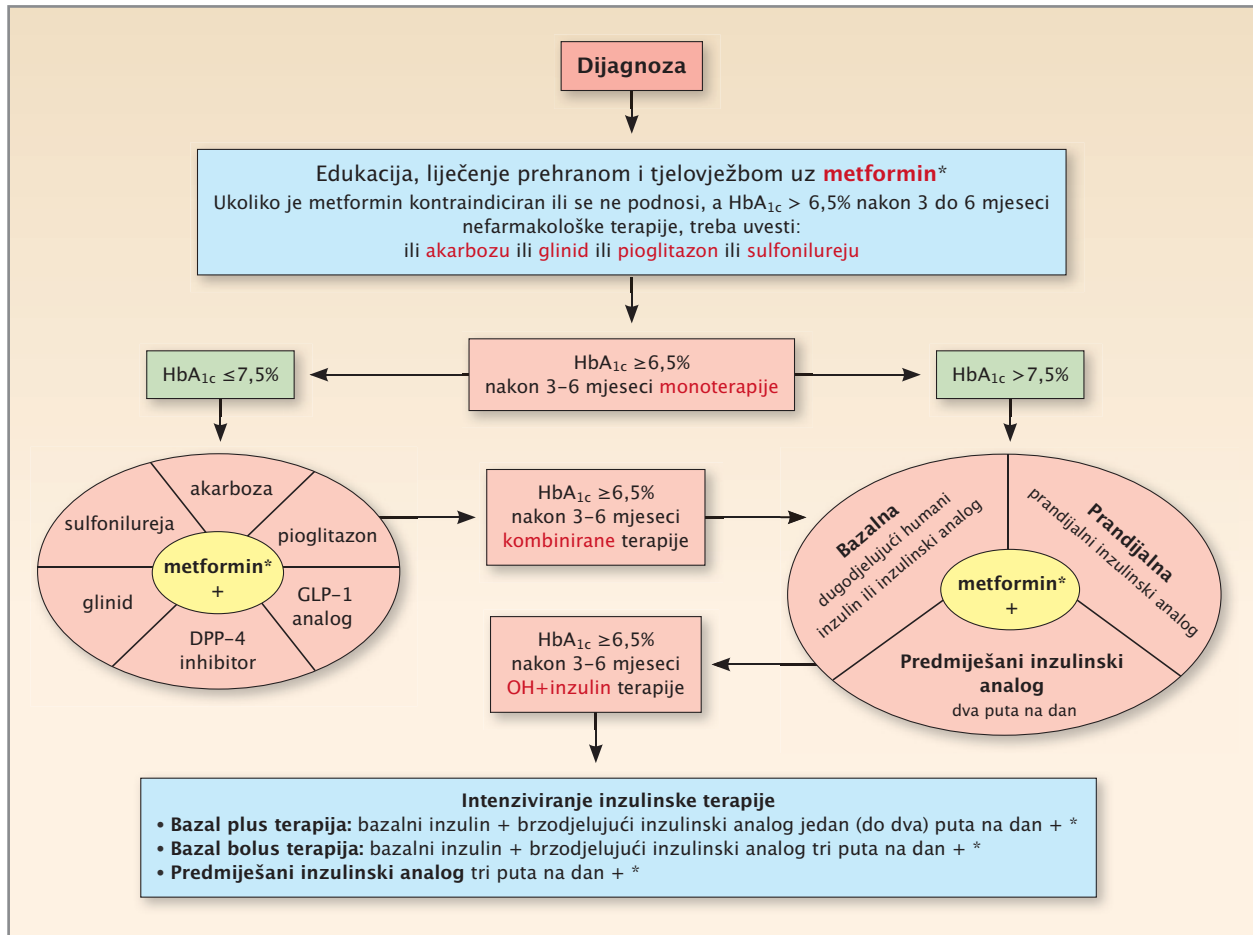
Iako je u početku bila ideja da sami napravimo vlastite smjernice, shvatili smo da je to jako dugačak proces koji možda i nije nužno prolaziti od početka. S obzirom

na to da su to već prošli i Amerikanci, Kanađani, Englezi i Nijemci, odabrali smo njemačke smjernice kao predložak za stvaranje hrvatskih. Nakon iscrpne i kvalitetne rasprave Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma usvojilo je njemačke smjernice kao nama najprihvatljiviji i najjednostavniji predložak.

U ovom izdanju bit će prikazan *radni materijal* koji se mora i dalje dorađivati. Sasvim sigurno, ove će donesene smjernice biti podložne izmjenama, ovisno o promjeni spoznaja i dostupne terapije. Stoga planiramo na svakim idućim Danima dijabetologa raspraviti o novim detaljima smjernica (ovisno o najnovijim svjetskim spoznajama, novim lijekovima ili iskustvima iz prakse) te prema potrebi unijeti i promjene u smjernicama.

Moramo naglasiti da su smjernice samo prijedlog liječenja, tj. algoritam koji treba pokazati kako liječiti šećernu bolest tipa 2. Međutim, mi liječimo bolesnika, a ne bolest. To znači da osim postizanja ciljnih vrijednosti glikemijskoga profila – „glukotrijade“ (GUP natašte $\leq 6,6$ mmol/L; GUP postprandijalno $\leq 7,8$ mmol/L, HbA_{1c} $\leq 6,5\%$) trebamo utvrditi komorbiditete, psihološki profil bolesnika kao i vrijeme nastanka ŠBT2 te prema tomu odrediti individualne ciljeve liječenja. **Smjernice su samo prijedlog liječenja dok je konačna odluka na liječniku.**

SLIKA 1. Shematski prikaz hrvatskih smjernica za liječenje šećerne bolesti tipa 2



*Svi bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 trebaju uzimati metformin osim ukoliko postoji kontraindikacija ili lijek ne podnose zbog probavnih smetnji

U liječenju ŠBT2 potreban je holistički pristup. Šećerna bolest tipa 2 rijetko se pojavljuje sama. U 65% slučajeva pojavljuje se udružena s hipertenzijom, a gotovo 50% bolesnika ima i pridruženi poremećaj lipida. To liječenje je i skupo. Za liječenje ŠBT2 primjenjujemo u praksi 2 do 3 lijeka, za terapiju hipertenzije, također 2 do 3 lijeka, a poremećaje lipida liječimo s 1-2 lijeka. Izostanak liječenja samo jedne od spomenutih bolesti izravno utječe na ubrzan razvoj kardiovaskularnih bolesti od kojih najčešće stradavaju bolesnici od ŠBT2. Zbog toga ćemo u bliskoj budućnosti napraviti i izdati smjernice i o dijagnostici i terapiji dijabetičke nefropatije i neuropatije, kao i liječenja hipertenzije u šećernoj bolesti.

U ovom izdanju tiskane su smjernice o prehrani, edukaciji i samokontroli te farmakološkom liječenju šećerne bolesti. Farmakološki pristup liječenju ŠBT2 nastao je prema uzoru na njemačke smjernice, dok su dijelovi smjernica o fizičkoj aktivnosti i prehrani nastali prema američkim i kanadskim smjernicama. Cilj nam je ne samo donijeti smjernice o terapiji šećerne bolesti tipa 2, već napraviti kompletne smjernice o dijagnostici, edukaciji, samokontroli, terapiji i komplikacijama šećerne bolesti. Ideja je da smjernice budu uvijek podložne promjenama kako bi se, sukladno vremenskom tijeku, pravodobno obnavljale (slika 1).

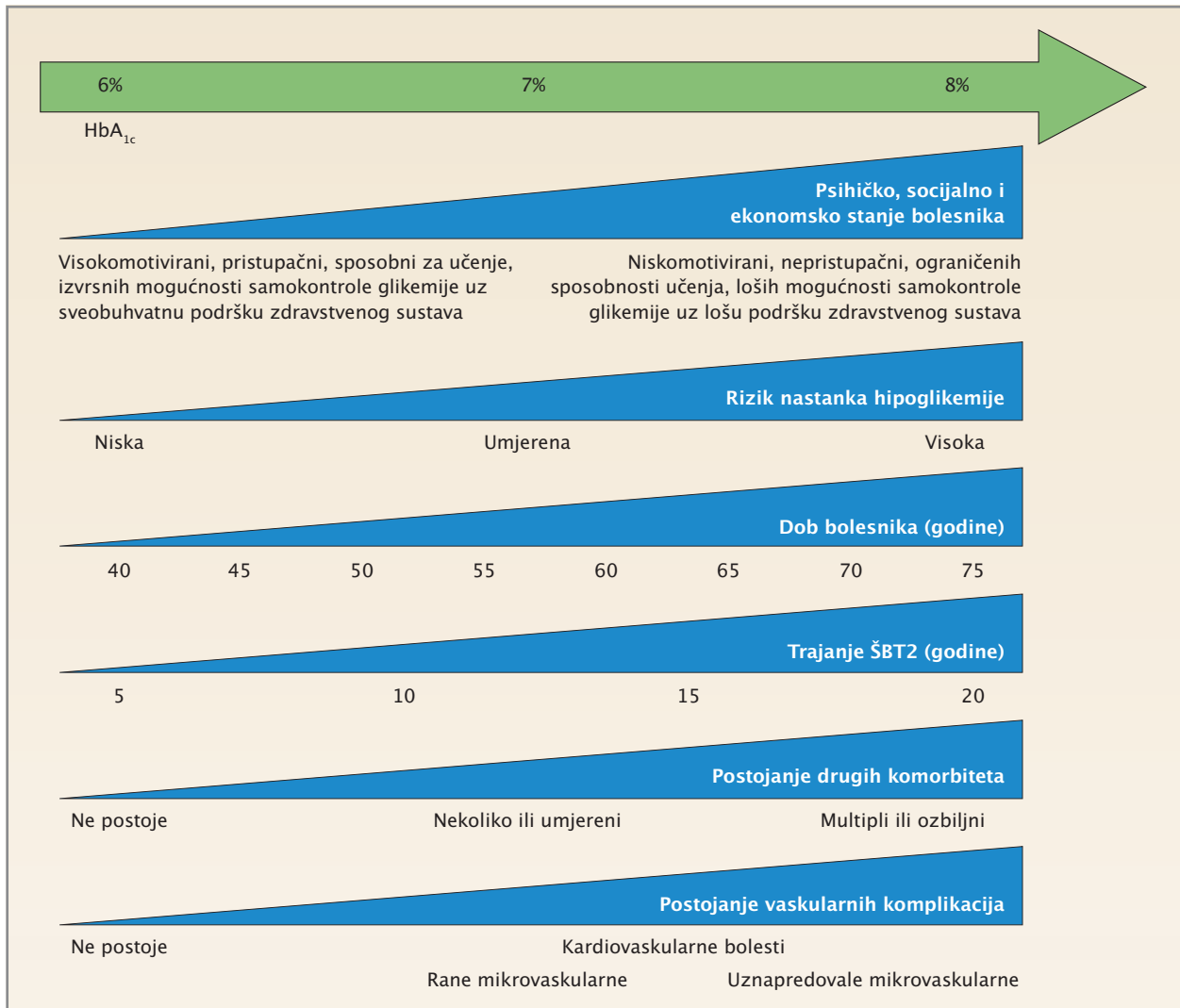
Smjernice donosimo i radi legislative koja će odrediti okvir unutar kojega ćemo djelovati. Na taj će način Hrvatsko društvo za dijabetes moći stajati iza svakoga našeg liječnika koji se u dijagnostici i propisivanju terapije za šećernu bolest tipa 2 bude rukovodio ovim smjernicama. Jasno je da neke od zadanih ciljeva, kao što su ciljne vrijednosti HbA_{1c} od 6,5%, neće uvijek biti moguće postići. Postoje stari i bolesni ljudi kojima tako niska regulacija neće pomoći. Moramo biti realni i u određenim slučajevima ostaviti mogućnost procjene terapijskoga cilja i opcije samom liječniku (slika 2).

EDUKACIJA

Osnovni principi liječenja šećerne bolesti jesu pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba i terapijska edukacija, a za farmakološkim liječenjem poseže se kad osnovni principi ne daju željene rezultate. Kako bi liječenje bilo pravilno, a ishod liječenja zadovoljavajući, bolesnik mora biti informiran o bolesti, treba usvojiti pravilan stav prema bolesti, naučiti različite vještine i željeti voditi brigu o vlastitom zdravlju.

Posljedice šećerne bolesti, morbiditet i mortalitet potvrđuju da se manje od 50% oboljelih pridržava

SLIKA 2. Shematski prikaz procjene terapijskih ciljeva u regulaciji glikemije



Izvor: Ismail-Beigi F, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):554-9.

osnovnih principa liječenja, a tek ¼ osoba sa šećernom bolešću tipa 2 postiže dobru regulaciju bolesti. U prosjeku, bolesnici premalo znaju o bolesti, a tek je malom broju pružena pomoć za svladavanje problema i preuzimanje odgovornosti za vlastito zdravlje.^{1,2}

Terapijska edukacija je podučavanje bolesnika o vještinama samokontrole bolesti ili prilagodbe liječenja kronične bolesti, kao i poduka o postupcima i vještinama u suočavanju s problemima. Svrha je osposobiti bolesnika da postigne optimalnu regulaciju bolesti da bi se odgodio razvoj kroničnih komplikacija bolesti. Ona je temelj liječenja i omogućuje kvalitetnu zdravstvenu zaštitu za sve oboljele od šećerne bolesti, a treba ju tretirati kao lijek, sa svim kautelama koje se uz to primjenjuju (indikacije, kontraindikacije, nuspojave, doziranje i sl.).³

Metode edukacije

Edukacija osobe sa šećernom bolešću tipa 2 treba se razvijati u dvije faze. Za novootkrivenoga bolesnika u obliku individualne edukacije. Osobe koje su stekle minimum informacija o bolesti, te imaju već i vlastito iskustvo, potrebno je dalje uključiti u kontinuirani edu-

kativni program prilikom svake medicinske kontrole, bilo u individualnom obliku ili organizirano u malim skupinama: Većoj skupini bolesnika informacije o bolesti mogu se prenijeti i putem predavanja, poruka preko masmedija ili u pisanom obliku. Ta metoda može biti dopuna individualnoj edukaciji ili edukaciji u malim skupinama. Kontinuirana edukacija kroničnoga bolesnika mora se nastaviti prilikom svake kontrole bolesti te edukacijom u klubovima i društvima osoba oboljelih od šećerne bolesti. Danas bolesnici sve više traže informacije preko interneta, pa se i takav oblik edukacije mora uzeti u obzir.

Edukacija će biti razumljivija ako uporabimo didaktička pomagala, pisane i slikovne materijale, audiovizualna pomagala ili računalnu simulaciju. Praktičnim postupcima olakšat ćemo bolesniku razumijevanje primjene terapije, samokontrole ili sastavljanje jelovnika.³

Evaluacija

Po završetku edukacije potrebno je provjeriti jesu li ciljevi edukativnog procesa postignuti. Da bismo to provjerili savjetuje se na početku, tijekom edukacije i

na kraju, evaluirati znanje, metaboličke parametre, kvalitetu života i ponašanje bolesnika.

Zaključak

Terapijska edukacija bolesnika sastavni je dio liječenja šećerne bolesti. Podučavanjem bolesnika o šećernoj bolesti, svladavanjem vještina terapije i samokontrole, kao i podukom o postupcima u suočavanju s problemima, motiviramo bolesnika za brigu o vlastitom zdravlju. Svrha je osposobiti bolesnika da postigne optimalnu regulaciju bolesti kako bi se izbjegao razvoj kroničnih komplikacija bolesti, a bolesnik motivirao na samostalnu, aktivnu brigu o vlastitom zdravlju i razumio razloge vlastitog udjela u liječenju.⁴

LITERATURA

1. **Global guideline for Type 2 diabetes.** Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
2. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
3. **Lacroix A, Assal JP.** Therapeutic education of patients: new approaches to chronic illness. Paris: Éditions Vigot; 2000. IDF Clinical Guidelines Task Force.
4. **Anderson B, Funnell M.** The art of empowerment: stories and strategies for diabetes educators. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2005.

PREHRANA

Pravilna je prehrana važna u prevenciji šećerne bolesti i regulaciji glikemije. Poduka o prehrani sastavni je dio liječenja. Budući da su preuhranjenost i pretilost često udruženi sa šećernom bolešću tipa 2, posebna pozornost u liječenju treba biti usmjerena na kontrolu tjelesne mase. Cilj je ovih smjernica pomoći stručnjacima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s šećernom bolešću.

Prema rezultatima studija, pravilna prehrana može znatno pridonijeti boljoj regulaciji šećerne bolesti i smanjiti glikirani hemoglobin za 1,0-2,0%.^{1,2} Individualno ili grupno savjetovanje bolesnika sa šećernom bolešću od kliničkog dijetetičara može znatno pridonijeti regulaciji šećerne bolesti.³⁻⁵ Poduka o pravilnoj prehrani treba biti individualno prilagođena, pri čemu treba obratiti pozornost na dob bolesnika, način života, socio-ekonomski status, tjelesnu aktivnost i eventualne ostale bolesti.

Temeljne sastavnice prehranbenoga plana su energijski unos, broj obroka, sastav nutrijenata, unos vlakana i dodaci prehrani.

Dnevni energijski unos

Ukupni dnevni energijski unos određuje se prema stupnju uhranjenosti i tjelesnoj aktivnosti. Tjelesna masa u kg koja odgovara indeksu tjelesne mase (ITM) 22 za žene, 23 za muškarce (što odgovara idealnoj tjelesnoj masi) pomnoži se sa 105 kJ (25 kcal) i dodaje se 12,6-42 kJ (3-10 kcal) po kg srednje poželjne tjelesne mase, ovisno o intenzitetu tjelesne aktivnosti. U trudnoći se ženama prosječne visine ne preporučuje manje od 7560 KJ (1800 kcal), jer nije poželjno gubiti tjelesnu masu u trudnoći. Za postizanje zdravstvene dobrobiti dovoljan je gubitak tjelesne mase već od 5 do 10%.^{5,6}

Broj obroka

Ritam i broj obroka ovise o terapiji za šećernu bolest. Bolesnici koji se liječe samo dijabetičkom dijetom, kao i bolesnici na terapiji oralnim hipoglikemicima mogu imati pet obroka na dan, tri glavna obroka uz dva međuobroka. Bolesnici na tzv. bazal-oralnoj terapiji, također mogu imati pet obroka na dan. Bolesnici koji primaju predmiješane inzulinske analoge u dvjema ili trima dozama ili bazal-bolusnu inzulinsku terapiju u pravilu trebaju tri obroka na dan, bez međuobroka.

Sastav nutrijenata

Po makronutrijentskom sastavu prema danas najraširenijim preporukama, onim Američkog dijabetičkog društva (ADA), dijeta za šećernu bolest ima visok udio ugljikohidrata (45-60% energijskog unosa), dok je preporučljivi unos masti do 35%, a bjelančevina 12-20% ili 0,8 do 1,0 g/kg tjelesne mase. Alternativa je mediteranska dijeta, ona s nižim postotkom ugljikohidrata, većim postotkom masnoća, ali jednostruko nezasićenih te povećanim unosom prehranbenih vlakana.⁷

Unos ugljikohidrata

Kako je već navedeno preporučljiv unos ugljikohidrata je 45-60% ukupnoga energijskog unosa i to uglavnom iz voća, povrća, integralnih žitarica, leguminoza i niskomasnog mlijeka. Preporučljiv je unos složenih ugljikohidrata te ugljikohidrata niskoga glikemičkog indeksa.⁸ Dnevni unos dviju porcija integralnih žitarica povezan je sa znatnim smanjenjem nastanka šećerne bolesti.⁹ Namirnice koje sadržavaju saharozu trebalo bi u načelu izbjegavati, iako konzumni šećer može biti dijelom složenog obroka i činiti do 5-10% ukupnoga energijskog unosa. Za slađenje napitaka preporučuju se umjetna sladila. Budući da nema kliničkih dokaza o sigurnosti primjene umjetnih sladila u trudnoći, trudnicama se ne preporučuje njihova primjena.¹⁰ Preporučljiv unos topljivih dijetnih vlakana je 25 do 35 grama dnevno.

Unos bjelančevina

Preporučeni unos bjelančevina za bolesnike sa šećernom bolešću i urednom bubrežnom funkcijom je 15-20% od ukupnoga energijskog unosa. U bolesnika s bubrežnim oštećenjem unos bjelančevina trebao bi biti 0,8 g/kg tjelesne mase. Pri redukciji tjelesne mase preporuka je izbjegavati dijetu s visokim udjelom bjelančevina.¹¹

Unos masti i kolesterola

Unos zasićenih masnih kiselina trebao bi biti manji od 7% od ukupnoga energijskog unosa, pri tomu bi unos kolesterola trebao biti manji od 200 mg/dan, a transmasne kiseline ne bi trebale biti zastupljene s više od 1% od ukupnoga energijskog unosa. Višestruko nezasićene masne kiseline trebale bi biti zastupljene s manje od 10% od ukupnoga energijskog unosa, dok bi prema načelima mediteranske prehrane jednostruko nezasićene masne kiseline trebale činiti glavninu unosa nezasićenih masnih kiselina.^{7,11,12} Pri planiranju jelovnika bolesnika sa

šećernom bolešću preporučljivo je uključiti dvije ili više porcija ribe na tjedan, pri čemu se osigurava dovoljan unos omega-3 masnih kiselina.

Unos alkohola

Dopuštene su minimalne količine alkohola (1 alkoholno piće na dan ili manje za žene, odnosno dva alkoholna pića za muškarce).¹¹ Rezultati brojnih studija pokazali su pozitivan učinak konzumiranja umjerene količine alkohola na prevenciju srčanožilnih događaja u bolesnika sa šećernom bolešću.¹³ S druge strane, rezultati studija govore u prilog pozitivnom učinku konzumiranja umjerene količine alkohola na prevenciju šećerne bolesti.¹⁴ Bolesnici koji uzimaju inzulin ili oralne hipoglikemike trebali bi izbjegavati unos alkohola jer metaboliti alkohola blokiraju glukoneogenezu, čime se povećava rizik hipoglikemije. Alkohol treba konzumirati uz hranu i treba izbjegavati konzumiranje alkohola uvečer zbog veće mogućnosti noćnih hipoglikemija.

Unos soli

Budući da je arterijska hipertenzija najvažniji komorbiditet šećerne bolesti važno je prilikom savjetovanja bolesnika o prehrani uključiti naputak o ograničenom unosu soli. Za bolesnike sa šećernom bolešću i arterijskom hipertenzijom ukupni preporučljiv unos soli jest 6 grama na dan. U bolesnika s razvijenom dijabetičkom nefropatijom potrebno je dodatno ograničenje unosa soli.

Unos vitamina i minerala

Redovita nadoknada vitamina i minerala u bolesnika sa šećernom bolešću općenito nije preporučljiva jer se bolesnicima preporučuje ujednačena prehrana koja osigurava odgovarajući dnevni unos vitamina i minerala. Nadoknada antioksidansa (vitamina E, vitamina C ili betakarotena) nije pokazala povoljni učinak na regulaciju glikemije niti smanjenje srčanožilnih događaja.¹⁵ Nadoknada 400 i.j. vitamina D je preporučljiva u bolesnika starijih od 50 godina kao i nadoknada 400 µg folne kiseline u žena koje planiraju trudnoću.¹⁶

Enteralna prehrana u liječenju šećerne bolesti

Zamjenski obroci tvornički pripremljeni u obliku enteralnih pripravaka imaju točno definiranu količinu energije. Enteralni pripravci nove generacije jesu nisko kalorični i sadržavaju sporo otpuštajuće ugljikohidrate niskoga glikemičkog indeksa te jednostruko nezasićene masne kiseline i dijetna vlakna. Njihova redovita primjena može znatno pridonijeti redukciji tjelesne mase.^{11,17,18} Prema rezultatima kliničkih studija posebno pripremljeni enteralni pripravci pogodni za bolesnike sa šećernom bolešću smanjuju postprandijalnu glikemiju, varijabilnost glukoze i glikirani hemoglobin.¹⁸⁻²⁰ Primjena takvih pripravaka smanjuje potrebnu dozu inzulina u bolesnika na inzulinskoj terapiji.¹⁹ U jedinicama intenzivnoga liječenja primjena enteralnih pripravaka s pomoću nazogastričnih sondi pridonosi regulaciji glikemije u akutnih bolesnika sa šećernom bolešću. S druge strane to je mogućnost zamjenskoga obroka kao i dopunskoga obroka za pothranjene ili starije bolesnike sa šećernom bolešću.

Zaključak

Individualno ili grupno savjetovanje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 o pravilnoj prehrani pridonosi boljoj regulaciji glikemije i smanjuje vrijednost glikiranoga hemoglobina (stupanj dokaza B 2). Prednost bi trebalo dati ugljikohidratima niskoga glikemijskog indeksa u planiranju prehrane bolesnika sa šećernom bolešću (stupanj dokaza B 2). Konzumni šećer može biti zastupljen do najviše 10% ukupnoga energijskog unosa (stupanj dokaza B 2).

Bolesnici bi trebali paziti na ritam, broj obroka i vremenski razmak između obroka (stupanj dokaza D 4). Udio zasićenih masti u prehrani bolesnika sa šećernom bolešću trebao bi biti manji od 7% ukupnoga energijskog unosa uz minimalan unos transmasnih kiselina (stupanj dokaza D, konsenzus).

LITERATURA

1. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002;25(3):608-13.
2. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(9):1009-17.
3. Willaing I, Ladelund S, Jørgensen T, et al. Nutritional counselling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietician. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11 (6):513-20.
4. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, et al. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002;25(2):269-74.
5. Barclay A, Gilbertson H, Marsh K, Smart C. Dietary management in diabetes. *Aust Fam Physician* 2010;39(8):579-83.
6. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 1996;18(6): 1006-35.
7. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(2):97-102.
8. Jenkins DJ, Srichaikul K, Kendall CW, et al. The relation of low glycaemic index fruit consumption to glycaemic control and risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54 (2):271-9.
9. de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4(8):e261.
10. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25(1):148-98.
11. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
13. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(3):211-9.
14. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28(3):719-25.
15. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*. 1997;349(9067):1715-20.
16. Health Canada. Eating Well with Canada's Food Guide. Ottawa, ON: Health Products and Food Branch, Office of Nutrition and Promotion; 2007. Publication H39-166/1990E.
17. Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials* 2003;24(5):610-28.
18. Sun J, Wang Y, Chen X, et al. An integrated intervention program to control diabetes in overweight Chinese women and men with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(3):514-24.
19. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(6):419-25.
20. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2267-79. Review.

TJELOVJEŽBA

Fizička aktivnost je temeljni i bitan sastojak ukupnoga programa liječenja šećerne bolesti i sprječavanja kardiovaskularnih komplikacija. U bolesnika sa šećernom bolešću fizička aktivnost omogućuje višestruke koristi kao što su povećanje kardiorespiracijske sposobnosti, povećana snaga, smanjenje inzulinske rezistencije, poboljšanje glikemijske kontrole, unaprjeđenje lipidnoga profila, održavanje tjelesne mase.^{1,2}

Meta-analize i sistematski pregledi pokazuju da nadzirani režimi koji uključuju vježbe snage i aerobne vježbe poboljšavaju glikemijsku kontrolu u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.³

Klinički je dokazano da su umjerena do visoka razina fizičke aktivnosti i kardiorespiracijska sposobnost udružene s redukcijom morbiditeta i mortaliteta u muškaraca i žena s tipom 1 i s tipom 2 šećerne bolesti.⁴⁻⁶

U šećernoj bolesti tipa 2 s redovitom fizičkom aktivnošću i/ili srednjom do visokom kardiorespiracijskom sposobnošću, dokazano je reducirana KV i ukupni mortalitet 39-70% u 15-20 godina praćenja.⁷

Za šećernu bolest tipa 1, također postoje snažni klinički dokazi da je pri fizičkoj aktivnosti od 7 sati žustroga hoda tjedno, što odgovara potrošnji od 2000 kcal, 7-godišnji mortalitet smanjen za 50%.⁸

Aerobne vježbe

Aerobne vježbe, osim što povećavaju kardiorespiracijsku sposobnost koja je udružena s redukcijom morbiditeta i mortaliteta u muškaraca i žena, u oba tipa šećerne bolesti,⁹ limitiraju i razvoj dijabetičke polineuropatije.¹⁰

Strukturirana fizička aktivnost, preporučena od strane liječnika ili stručnog osoblja, vrlo je efektivna u povećanju fizičke aktivnosti, unaprjeđenju glikemijske kontrole, reduciranju potrebe za lijekovima za liječenje šećerne bolesti i stalnom umjerenom gubitku tjelesne mase.

Bolesnici sa šećernom bolešću prije počinjanja programa fizičke aktivnosti jačeg intenziteta i snage od štetnje, trebaju biti procijenjeni za stanja koja bi mogla biti kontraindikacija za određeni tip vježbi, a koje bi mogle biti predisponirajuće za ozljedu ili udružene s povećanim rizikom za kardiovaskularnu bolest. Također, ozbiljna stanja povezana sa šećernom bolešću, kao što su autonomna neuropatija, teška periferna neuropatija, te preproliferativna ili proliferativna retinopatija, zahtijevaju liječenje prije uključivanja u program intenzivnog anaerobnog vježbanja snage.

Individualan pristup

Fizička aktivnost, odnosno tjelovježba, ključni je dio liječenja šećerne bolesti, o čemu bolesnik mora biti informiran i primjereno educiran. Pristup početku vježbanja treba biti individualan, uz individualnu procjenu KV-statusa. Bolesnici sa šećernom bolešću i sedentarnim načinom života, te višim KV-rizikom, prije uključivanja u program vježbi jače snage od žustre štetnje, trebaju snimiti EKG i provesti ergometrijsko testiranje.

Tjelovježba bolesnika sa šećernom bolešću intenzivira se postupno, počevši s 5-10 minuta na dan. Preferira se višekratno vježbanje tijekom dana u trajanju po 10 minuta.^{11,12}

Studije su pokazale korist i aerobnih i anaerobnih vježbi u tih bolesnika, a njihov se efekt nadopunjuje.

Vježbe snage, dva do tri puta tjedno, mogu biti korisne kao i aerobni treninzi, jer povećavaju snagu i energiju, reduciraju masno tkivo, te povećavaju metaboličku potrošnju.¹³

Aerobne su vježbe ritmički ponavljani i kontinuirani pokreti iste velike skupine mišića u trajanju od najmanje 10 minuta. Prema intenzitetu mogu biti umjerene (vožnja biciklom, žustro hodanje, kontinuirano plivanje, ples, skupljanje trave, aerobne vježbe u vodi) i snažne (žustro hodanje uzbrdo, trčanje, hokej, košarka, brzo plivanje i brzi ples). Preporučuje se minimum od 150 minuta tjedno umjerenog intenziteta.

Anaerobne vježbe snage jesu vježbe koje iskorištavaju mišićnu snagu za pomicanje težine ili je to radnja protiv otpora tereta (dizanje utega, vježbe na spravama). Taj se tip vježbi također preporučuje tri puta na tjedan. Preporučuje se započeti s 1 setom od 10-15 ponavljanih vježbi umjerene težine, postupno povećati na 2 seta, te potom 3 seta od 8 ponavljanih vježbi veće težine. Najpopularnija i najizvodljivija aerobna vježba u većine sredovječnih i starijih bolesnika sa šećernom bolešću je šetnja.

Većina bolesnika sa šećernom bolešću srednje dobi primjenjuje umjereno brzo hodanje na ravnom što je primjer umjerene aerobne vježbe, dok je žustro hodanje uzbrdo i trčanje, primjer snažne aerobne vježbe.

Potreban minimum tjelovježbe je 150 minuta/tjedno tijekom 3-4 dana, jer pozitivan efekt na fizičku aktivnost traje 72 sata.

Međutim, najveći utjecaj vježbi snage na HbA_{1c} imaju bolesnici koji vježbaju 3 seta vježbi visokog intenziteta (8 puta po setu) 3 puta na tjedan.^{14,15}

Bolesnici sa šećernom bolešću koji započinju vježbe snage moraju imati inicijalne instrukcije i periodične supervizije trenera, te spoznaje da za vrijeme i poslije intenzivnih vježbi glukoza u plazmi pada zbog povećane potrošnje glukoze, ali i povećane inzulinske osjetljivosti. No potreban je oprez kod intenzivnoga vježbanja jer je moguće pogoršanje glikemije, odnosno porast glukoze kao rezultat povećane produkcije koja nadmašuje potrošnju (odlaganje) glukoze.¹⁶ Kasne vježbe, također nose povećan rizik noćne hipoglikemije,¹⁷ no to je moguće prevenirati dodatnim UH-obrokom¹⁸, odnosno manjom dozom prandijalnoga¹⁹ ili noćnog inzulina.²⁰

Zaključak

Kontrolirana, redovita tjelovježba uz profesionalnu konzultaciju dokazano unaprjeđuje glikemiju, lipidni profil, smanjuje potrebu za oralnim hipoglikemicima i inzulinom, te reducira tjelesnu masu.

Tjelovježba znatno djeluje na tijek šećerne bolesti, nastanak i progresiju komplikacija, ali i na ukupnu

smrtnost bolesnika sa šećernom bolešću koja tijekom 20 godina može biti smanjena i za 50%.

U liječenju i kontroli šećerne bolesti, fizička aktivnost ima temeljnu ulogu i bolesnici sa šećernom bolešću morali bi imati fizičku aktivnost minimalno 150 minuta/tjedno srednjega do snažnog intenziteta aerobnih vježbi svaki tjedan, raspoređenih u najmanje tri dana tjedno uz najmanje stanke od dva uzastopna dana.

Bolesnici sa šećernom bolešću, uključujući i starije, trebaju biti ohrabreni i potaknuti na vježbe snage tri puta na tjedan, kao dodatak aerobnim vježbama uz početne instrukcije i redovan periodični nadzor trenera. Bolesnici sa šećernom bolešću i s prethodno sedentarnim načinom života te visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest trebali bi napraviti test opterećenja prije anaerobnih vježbi koje su intenzivnije od aerobnih vježbi žustroga hodanja.

LITERATURA

1. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1433-8.
2. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, et al. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care*. 2001;24(1):117-23.
3. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-27.
4. Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):799-805.
5. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):96-105.
6. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1440-7.
7. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2114-20.
8. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137(1):74-81.
9. Nielsen PJ, Haf Dahl AR, Conn VS, et al. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(2):111-20.
10. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216-23.
11. Jakicic JM, Winters C, Lang W, et al. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA*. 1999;282(16):1554-60.
12. Murphy MH, Hardman AE. Training effects of short and long bouts of brisk walking in sedentary women. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(1):152-7.
13. Eves ND, Plotnikoff RC. Resistance training and type 2 diabetes: considerations for implementation at the population level. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1933-41.
14. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335-41.
15. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1729-36.
16. Sigal RJ, Purdon C, Fisher SJ, et al. Hyperinsulinemia prevents prolonged hyperglycemia after intense exercise in insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):1049-57.
17. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2005;147(4):528-34.
18. Dubé MC, Weisnagel SJ, Prud'homme D, et al. Exercise and newer insulins: how much glucose supplement to avoid hypoglycemia? *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(8):1276-82.
19. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, et al. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001;24(4):625-30.
20. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1990;33(11):696-703.

SAMOKONTROLA

Svrha provođenja samokontrole glikemije jest pomoć postizanju dobre metaboličke regulacije, te posljedično utjecaj na razvoj akutnih i kroničnih komplikacija šećerne bolesti i kvalitetu života bolesnika.

Usprkos širokoj prihvaćenosti samokontrole glikemije kao dijela suvremenoga samozbrinjavanja oboljelog od šećerne bolesti, njezina stvarna vrijednost bila je predmet kontroverznih rasprava u literaturi. Važnije opservacijske studije koje ističu pozitivan utjecaj samokontrole glikemije jesu ROSSO¹ i *Kaiser Permanente*², a protivne su *Fremantle Diabetes Study*³ i QuED⁴.

Randomizirana klinička istraživanja koja naglašavaju doprinos provođenja samokontrole glikemije jesu *German-Austrian* istraživanje,⁵ *DINAMIC*⁶ i *ASIA*⁷.

Randomizirana klinička istraživanja protivna doprinosu provođenju samokontrole su *King-Drew Medical Center Trial*⁸, *ESMON*⁹ i *DIGEM*¹⁰.

U velikoj studiji o upravljanoj zdravstvenoj skrbi Karter i suradnici, promatrali su vezu između učestale kontrole glikemije i klinički i statistički bolje glikemijske kontrole bez obzira na tip šećerne bolesti ili terapiju. Zanimljivo je da su sljedeće longitudinalne analize te populacije otkrile znatno poboljšanje HbA_{1c} među bolesnicima koji su počeli primjenjivati samokontrolu glikemije, bez obzira na to jesu li ili ne na terapiji lijekovima, u usporedbi s korisnicima koji je primjenjuju otprije, a koji su promijenili učestalost samokontrole glikemije.^{2,11}

Smjernice za samokontrolu glikemije (*The International Diabetes Federation - IDF*)

Sukladno IDF-ovim smjernicama za samokontrolu glikemije oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, a koji nisu liječeni inzulinom, učestalost i vrijeme provođenja samokontrole glikemije treba individualizirati prema posebnim potrebama i ciljevima bolesnika, te očekivanjima liječnika.¹²

Budući da je glikemijski status zbroj stanja natašte, postprandijalnoga i postapsorpcijskoga stanja, barem jedno mjerenje na dan bilo bi poželjno za bolesnike s šećernom bolešću tipa 2 liječene oralnim hipoglikemicima ili kombinacijom s ekstenatidom. Za bolesnike koji se koriste inzulinskom crpkom ili intenziviranom inzulinskom terapijom (bazalni + prandijalni + korektivni inzulin) poželjno je mjeriti glikemiju 4 puta na dan. Za bolesnike koji se liječe inzulinom jednom dnevnom dozom poželjno je jedanput na dan provjeriti glikemiju, za one liječene s 2 dnevne doze inzulina preporučljivo je mjerenje glikemije 2 puta na dan, a za one liječene s 3 dnevne doze inzulina 3 puta na dan preporučljivo je provođenje samokontrole glikemije.

Više je različitih predloženih obrazaca provođenja samokontrole kao npr.:

1. profil glikemije u 5 ili 7 točaka prije i poslije obroka i prije spavanja tijekom 1-3 dana;
2. profil glikemije u parovima prije i 2 sata poslije obroka;

TABLICA 1. Dnevni primjeri provođenja samokontrole glikemije

	Natašte	2 sata poslije doručka	Prije ručka	2 sata poslije ručka	Prije večere	2 sata poslije večere	Prije spavanja
ponedjeljak	x	x	x	x	x	x	x
utorak	x	x					
srijeda			x	x			
četvrtak					x	x	
petak	x						x
subota	x				x		
nedjelja	x		x		x		

3. profil glikemije usmjeren na procjenu hiperglikemije natašte prije spavanja i ujutro prije doručka.¹²

Dnevni primjeri provođenja samokontrole glikemije prikazani su u tablici 1.

Brojna klinička istraživanja koja su uključila inzulinom liječene bolesnike pokazala su korist od intenzivne glikemijske kontrole i, dapače, uključila samokontrolu u sastavni dio učinkovite terapijske sheme. Samokontrola glikemije osigurava bolesniku evaluaciju vlastitog odgovora na terapiju i pokazuje jesu li postignuti zadani glikemijski ciljevi. Rezultati samokontrole glikemije mogu poslužiti za prilagodbu terapijske sheme.¹³ Novije meta-analize randomiziranih istraživanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji ne uzimaju inzulin pokazuju da provođenje samokontrole znatno smanjuje rezultate HbA_{1c}-testa.¹⁴

Zaključak

Kako često provoditi samokontrolu glikemije i koji obrazac provođenja samokontrole primijeniti u svakodnevnom životu ovisi ne samo o vrsti preporučene terapijske sheme već i o savjetu liječnika, zato je od iznimne važnosti pravodobna i pravilna edukacija bolesnika o svim aspektima samokontrole od strane dijabetološkoga tima.

LITERATURA

- Martin S, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006;49(2):271–8.
- Karter AJ, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1757–63.
- Davis WA, et al. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2007;50(3):510–5.
- Franciosi M, et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med*. 2005;22(7):900–6.
- Schütt M, et al.; DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(7):384–8.
- Barnett AH, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a glitazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(12):1239–47.
- Guerci B, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab*. 2003;29(6):587–94.
- Davidson MB, et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycosylated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med*. 2005;118(4):422–5.

- O’Kane MJ, et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1174–7.

- Farmer A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132.

- Karter AJ, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med*. 2001;111(1):1–9.

- www.idf.org

- Hirsch IB, et al. Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in insulin- and non-insulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization and research. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(6):419–39.

- Poolsup N, et al. Systematic review of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(Suppl 1):S51–66.

METFORMIN

Metformin je pripadnik skupine bigvanida. Smanjuje inzulinsku rezistenciju ponajprije na razini jetre sniženjem stope oksidacije lipida dok je učinak na perifernu rezistenciju slabiji u odnosu na učinak glitazona.¹

Indikacije

Indiciran je u liječenju šećerne bolesti tipa 2, uz bazične principe liječenja koji uključuju dijetu i fizičku aktivnost, ukoliko ne postoje kontraindikacije.

Doziranje

U terapiju se uvodi postupno u svrhu smanjenja nuspojave. Odnos doze i učinka je linearan, najveću učinkovitost u sniženju razine HbA_{1c} ima doza od 2.000 mg/dan, a na sniženje glikemije natašte, 1500 mg/dan. Preporučuje se započeti s dozom od 500 mg uz večeru, uz povišenje na 2 × 500 mg, uz doručak i večeru, nakon prvog tjedna. U slučaju dobrog podnošenja doza se može povećati na 2 × 1 gram, uz doručak i večeru. U slučaju nepodnošenja, primjenjuje se u nižoj dozi.

Učinak na glikemiju

Prosječno smanjenje glikemije iznosi 20%, a učinak je vidljiv i u bolesnika s normalnim ITM-om (24–25 kg/m²). Metformin i derivati sulfonilureje uzrokuju podjednako sniženje razine HbA_{1c} (prosječno 1,2%), glikemije natašte (za 30–49 mg/dL) i postprandijalno (prosječno 30 mg/dL).²

Učinak na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije

Rezultati UKPDS-studije pokazali su da poboljšanje glukoregulacije podjednako smanjuje rizik mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika liječenih derivatima sulfonilureje, metforminom i inzulinom.³ Međutim, u bolesnika liječenih metforminom nakon šest mjeseci liječenja, uočeno je znatno smanjenje makrovaskularnih komplikacija, kao što su moždani udar, koronarni incidenti i smrt uzrokovana šećernom bolešću.³

Vaskuloprotektivni učinak metformina rezultat je povoljnoga djelovanja na hiperglikemiju, dislipidemiju, poremećaje koagulacije, endotelnu disfunkciju i kroničnu vaskularnu upalu.¹

Učinak na ostale sastavnice metaboličkoga sindroma

Učinak na lipidne parametre. Liječenje metforminom uzrokuje znatan porast razine HDL-kolesterola i sniženje razine VLDL-triglicerida.⁴ U usporedbi s pioglitazonom pokazuje jači učinak na sniženje LDL-kolesterola, a slabiji na sniženje triglicerida i povišenje HDL-kolesterola.⁵

Antitrombotički učinak. Metformin uzrokuje smanjenje sinteze PAI-1 i smanjenje agregacije trombocita.^{6,7}

Nuspojave

U početku liječenja metforminom relativno se često pojavljuju gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak teka, mučninu, nadutost, proljev, metalni okus u ustima. U većine bolesnika one su prolazne i samo u oko 5% slučajeva zahtijevaju prekid terapije. Može se pojaviti blaga do teška makrocitna anemija uzrokovana malapsorpcijom vitamina B12 i unutarnjeg čimbenika iz ileuma, koja se može očitovati perifernom neuropatijom.⁸

Laktična acidoza. Ova opasna nuspojava iznimno je rijetka i može se izbjeći strogim poštivanjem kontraindikacija. Cochrane-analiza 206 prospektivnih studija koje su uključivale 47.846 bolesnika na metforminu i 38.221 bolesnika bez metformina dokazala je u skupini bolesnika na metforminu incidenciju od 6,3 slučaja na 100.000 bol./god, a u drugoj skupini 7,8 slučaja na 100.000 bol./god.⁹

Kontraindikacije

Metformin se ne smije primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 60 mL/min, teškom insuficijencijom jetre, pankreatitisom, kroničnim alkoholizmom, pothranjenošću, hipoksičnim stanjima koja uključuju respiracijsku insuficijenciju i kardijalnu insuficijenciju (NYHA 3/4) i odmaklom životnom dobi.¹ Metformin valja izostaviti prije provođenja rentgenskih pretraga s uporabom jodnih kontrastnih sredstava, te 24 sata prije do 48 sata nakon kirurškoga zahvata.

Primjena metformina u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Metformin i derivati sulfonilureje. Metformin i derivati sulfonilureje najčešće su propisivana kombinacija OH u kliničkoj praksi. Kombinacijom, u odnosu na monoterapiju, postiže se prosječno sniženje razine

HbA_{1c} od 1,3%.¹⁰ Rezultati nekih istraživanja upućuju na povećanu kardiovaskularnu smrtnost primjenom ove kombinacije lijekova. U Kanadskoj studiji stopa kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika liječenih sulfonilurejom iznosila je 11,6%, u bolesnika na metforminu 7%, a na kombiniranoj terapiji 6,4%.¹¹ Škotska opservacijska studija dokazala je znatno višu stopu ukupne i kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika liječenih sulfonilurejom u odnosu na metformin.¹²

Novija istraživanja podupiru pretpostavku da je rizik povećane smrtnosti bolesnika liječenih metforminom i sulfonilurejom ovisan o vrsti sulfonilureje. U talijanskoj opservacijskoj studiji u ispitanika liječenih metforminom i glibenklamidom nađena je znatno viša stopa smrtnosti (8,7%) u odnosu na skupinu u kojoj je metformin kombiniran s repaglinidom (3,1%), gliklazidom (2,1%) i glimepiridom (0,4%). Primjena kombinacije metformina i glibenklamida povezana je s dvostruko većim rizikom smrtnosti.¹³

S druge strane, rezultati drugih studija nisu potvrdili povećani kardiovaskularni rizik primjenom kombinacije metformina i derivata sulfonilureje.^{14,15} S obzirom na to da se radi o retrospektivnim istraživanjima, postoji mogućnost da su one uključivale visoki postotak visokorizičnih bolesnika.

Na temelju navedenoga, ne preporučuje se prekid terapije u svih bolesnika u kojih je primjenom kombinacije metformina i derivata sulfonilureje postignuta glukoregulacija. Međutim, potrebno je bolesnike upoznati s mogućim rizikom, a prilikom uvođenja terapije posebnu pozornost obratiti na osobe s koronarnom bolešću.

Metformin i glinidi. Primjena metformina u kombinaciji s repaglinidom i nateglinidom pokazala se učinkovitom u sniženju razine HbA_{1c} u usporedbi s monoterapijom metforminom¹⁶. S obzirom na to da glinidi imaju isti mehanizam djelovanja kao derivati sulfonilureje, a nedostaju dugotrajne studije neškodljivosti, ne može se isključiti mogućnost povećane kardiovaskularne smrtnosti primjenom ove kombinacije.¹

Metformin i inhibitori α -glukozidaze. U bolesnika koji nisu postigli ciljnu razinu HbA_{1c}, metformin se može primijeniti u kombinaciji s inhibitorima α -glukozidaze.¹⁷ Prilikom propisivanja valja voditi računa o podnošljivosti ove kombinacije i kontraindikacijama.

Metformin i pioglitazon. Navedenom kombinacijom postiže se smanjenje inzulinske rezistencije na razini jetre, mišića i masnoga tkiva bez rizika hipoglikemije, uz povoljan učinak metformina na tjelesnu masu.¹⁸

Metformin i DPP-4 inhibitori. Navedenom kombinacijom postiže se učinak na sniženje HbA_{1c} jednak učinku derivata sulfonilureje, bez rizika hipoglikemije i porasta tjelesne mase. Učinak metformina na smanjenje tjelesne mase može se dijelom pripisati i inhibiciji DPP-4.¹⁹

Metformin i GLP-1 analozi. Navedenom kombinacijom moguće je postići glukoregulaciju bez rizika hipoglikemije, uz učinak na smanjenje tjelesne mase i sistoličkoga krvnog tlaka i poboljšanje lipidnih parametara.²⁰

Metformin i inzulinska terapija. Metformin se može primijeniti uz sve raspoložive inzulinske terapijske

sheme, uključujući inzulinske crpke, ukoliko ne postoje kontraindikacije. Kao dodatak inzulinskoj terapiji, metformin smanjuje inzulinsku rezistenciju, pridonosi glukoregulaciji i kontroli tjelesne mase.²⁰

Prednosti i nedostaci metformina

Metformin kao lijek koji ne utječe na endogenu sekreciju inzulina, čime se smanjuje rizik hipoglikemije, ima povoljan učinak na tjelesnu masu i dokazano djelovanje na smanjenje makrovaskularnih komplikacija, dislipidemiju, prokoagulantna stanja i endotelnu disfunkciju, omogućuje liječenje šećerne bolesti tipa 2 temeljeno na patofiziološkim principima. Može se primijeniti u kombinaciji s drugim OH, GLP-1 analogima i inzulinom.

Ima dokazanu učinkovitost u liječenju sindroma policističnih jajnika i nealkoholnom steatohepatitisu, povoljan učinak u bolesnika s kardijalnom insuficijencijom kao i na smanjenje rizika karcinoma.²⁰

U nedostatke spada velik broj kontraindikacija, što je nužno poštivati da bi se izbjeglo rizik laktične acidoze i učestale gastrontestinalne nuspojave.

Zaključak

Metformin je lijek koji čini okosnicu medikamentog liječenja šećerne bolesti tipa 2. Nužno ga je primijeniti odmah prilikom dijagnoze, uz bazične principe liječenja i ukoliko ne postoje kontraindikacije. S patofiziološke strane najracionalnijom se čini kombinacija s pioglitazonom, inhibitorima DPP-4 i GLP-1 analogima. U bolesnika s bilo kojim oblikom inzulinske terapije primjena metformina pridonosi postizanju glukoregulacije.

LITERATURA

- Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, et al. Medical antihyperglycemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(9):522-57.
- Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11 Suppl 1:557-62.
- 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.
- Wu MS, Johnston P, Sheu WH, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1990;13(1):1-8.
- Scherthamer G, Matthews DR, Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6068-76.
- Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, et al. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost*. 1987;57(3):326-8.
- Tanaka Y, Uchino H, Shimizu T, et al. Effect of metformin on advanced glycation endproduct formation and peripheral nerve function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 1999;376(1-2):17-22.
- Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J*. 2010;103(3):265-7.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002967.
- Hermann LS, Scherstén B, Bitzén PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994;17(10):1100-9.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2244-8.
- Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006;49(5):930-6.
- Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(6):477-82.
- Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(3):239-45.
- Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulphonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(2):143-9.
- Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(1):119-24.
- Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22(6):960-4.
- Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther*. 2000;22(12):1395-409.
- Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(5):654-7.
- Scherthamer G, Scherthamer GH. Metformin - from Devil to Angel. In: Mogensen CE, ed. *Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus*. New York: Springer; 2007.

GLITAZONI (PIOGLITAZON)

Inzulinska rezistencija je temeljni i inicijalni patogenetski poremećaj u šećernoj bolesti tipa 2. Unaprjeđene inzulinske osjetljivosti može se postići primjenom farmakoloških pripravaka. Oni su rezultat farmakogenomskog istraživanja i imaju utjecaj na genetičke mehanizme. To su tiazolidindioni (glitazoni)-PPAR- γ ligandi (pioglitazon).

Glitazoni su aktivatori nuklearnoga transkripcijskog čimbenika (*peroxysome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR- γ) koji reguliraju transkripciju inzulinske-responzivnih gena uključenih u kontrolu produkcije, transporta i utilizacije glukoze te metabolizma masti. Kao potentni aktivatori PPAR- γ , primjenjuju se u liječenju šećerne bolesti tipa 2, jer reduciraju glikemiju i cirkulirajuće masne kiseline te povećavaju inzulinsku aktivnost i unaprjeđuju inzulinsku osjetljivost u skeletnim mišićima, masnome tkivu i jetri. Svojim mehanizmom djelovanja povećavaju preuzimanje (*uptake*) glukoze u skeletnim mišićima, smanjuju produkciju glukoze u jetri, smanjuju lipolizu, te unaprjeđuju funkciju β -stanice.¹ Glitazoni su indicirani u monoterapiji, dvojnjoj kombinacijskoj terapiji, trojnoj kombinacijskoj terapiji i u kombinacijskoj terapiji s inzulinom. U Hrvatskoj je iz skupine glitazona registriran pioglitazon.

Indikacije

Monoterapija (pioglitazon). U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 uz nefarmakološke mjere (edukacija, pravilna prehrana, fizička aktivnost), u kojih postoji netolerancija ili kontraindikacije za metformin.

Dvojnja kombinacijska terapija (pioglitazon). S *metforminom*. Posebice u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, u kojih glukoza u plazmi nije učinkovito kontrolirana metforminom, unatoč njegovim maksimalnim ili maksimalno podnošljivim dnevnim dozama. **Sa sulfonilurejom.** Samo u bolesnika s netolerancijom ili kontraindikacijom za terapiju metforminom u kojih razina glukoze u plazmi nije učinkovito kontrolirana, unatoč oralnoj monoterapiji sulfonilurejom.

Trojna kombinacijska terapija (pioglitazon). U bolesnika, posebice onih s prekomjernom tjelesnom

masom, u kojih razina glukoze u plazmi nije učinkovito kontrolirana, unatoč dvojnjoj oralnoj kombinacijskoj terapiji metforminom i sulfonilurejom i u kojih inzulinska terapija znači profesionalna ograničenja. Postizanje HbA_{1c} kao terapijskoga cilja, u slučaju trojne kombinacijske terapije, treba biti realistično.

Kombinacijska terapija s inzulinom (pioglitazon). U bolesnika u kojih razina glukoze u plazmi nije učinkovito kontrolirana inzulinom i u kojih metformin nije pogodan zbog kontraindikacija ili netolerancije.

Doziranje i način uporabe

Terapija pioglitazonom započinje dozom od 15 do 30 mg jednom na dan, uz moguće postupno povećavanje do 45 mg. Pioglitazon se može uzimati s hranom ili bez nje. Ukoliko se kombinira s inzulinom, postojeća doza inzulina može se zadržati kad se započinje liječenje pioglitazonom. U bolesnika s anamnezom hipoglikemije, dozu inzulina treba smanjiti. U starijih bolesnika (do 75 godina) nije potrebno prilagođivati dozu. U bolesnika s poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina >4 mL/min), nije potrebno prilagođivati dozu. Nisu dostupni podaci vezani uz dijalizirane bolesnike, stoga oni ne smiju uzimati pioglitazon.

Učinak na glikemiju

Pokazalo se da pioglitazon smanjuje vrijednosti HbA_{1c} od 0,5 do 1,4%. Pioglitazon je uspješan u očuvanju trajnosti kontrole glikemije, (definirano kao sniženje HbA_{1c}%) što je pokazano u većem broju kliničkih ispitivanja. Bolja kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi natašte i nakon obroka. Postoji opsežno kliničko ispitivanje pioglitazona u odnosu prema gliklazidu u trajanju od dvije godine, u kojemu je praćeno vrijeme potrebno da dođe do prestanka odgovora na terapiju (definirano kao: HbA_{1c} >8,0% nakon prvih šest mjeseci terapije). Kaplan-Meierova analiza je pokazala kraće vrijeme prestanka odgovora na terapiju u bolesnika koji su uzimali gliklazid u usporedbi s onima koji su uzimali pioglitazon. Nakon dvije godine, kontrola glikemije (definirana kao: HbA_{1c} <8,0%) bila je kontinuirana u 69% bolesnika liječenih pioglitazonom, u usporedbi s 50% u bolesnika koji su bili liječeni gliklazidom. U dvogodišnjoj studiji kombinirane terapije, uspoređujući pioglitazon i gliklazid kojima je dodan metformin, kontrola glikemije mjerena kao srednje odstupanje od osnovnih vrijednosti HbA_{1c}, bila je podjednaka u objema terapijskim skupinama nakon godinu dana. Stopa pogoršanja tijekom druge godine bila je manja kod pioglitazona u odnosu prema gliklazidu.²⁻⁴

Ostali učinci

Pioglitazon ima povoljan utjecaj na sniženje triglicerida do 12%, te porast HDL-a do 14,9%.³ Pioglitazon povoljno utječe na preraspodjelu visceralnoga metabolički aktivnog i nepovoljnoga masnoga tkiva u subkutano masno tkivo.¹

Učinak pioglitazona (45 mg monoterapija vs. placebo) proučavan je u maloj 18-tjednoj kliničkoj studiji u

bolesnika s šećernom bolešću tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa znatnim povećanjem tjelesne mase. Visceralno masno tkivo se znatno smanjilo, dok se uočio porast ekstraabdominalnoga masnoga tkiva. Slične promjene u tjelesnoj raspodjeli masti uzrokovane pioglitazonom bile su popraćene poboljšanjem osjetljivosti na inzulin. U većini kliničkih studija uočeno je smanjenje razine ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi i povećanje razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, bez statistički značajnoga povećanja razine LDL-kolesterola.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je pokazao da smanjuje ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline, te da povećava HDL-kolesterol, u usporedbi s placebom, metforminom ili gliklazidom. Pioglitazon ne uzrokuje statistički značajno povećanje LDL-kolesterola u usporedbi s placebom, dok je istodobno pokazao smanjenje u odnosu na metformin i gliklazid. U 20-tjednoj studiji, pioglitazon je pokazao smanjenje triglicerida mjenjenih natašte i smanjenje postprandijalne hipertrigliceridemije, a zbog njegovih učinaka na apsorpciju i sintezu triglicerida. Ti su učinci bili neovisni o učinku pioglitazona na glikemiju, te su bili znatno različiti od učinka glibenklamida.

Pioglitazon omogućuje povoljan učinak na sljedeće kardiovaskularne čimbenike: adiponektin, CRP, MMP-9, PAI-1, te smanjuje rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja.⁶⁻⁸ Pioglitazon posredno uzrokuje inhibiciju glukoneogeneze i glikogenolize, ali i smanjenje sadržaja masti u jetri te pad koncentracije AST-a i ALT-a u plazmi, što je povoljan učinak u NASH-u (nealkoholni steatohepatitis).⁹ Pioglitazon dovodi do regresije aterosklerotičnoga plaka.^{2,10,11}

Hipoglikemija

Pioglitazon ne uzrokuje hipoglikemiju kad se primjenjuje kao monoterapija.

Nuspojave

Kao najčešće nepoželjne nuspojave opisane su:

- retencija tekućine s pojavom edema
- porast tjelesne mase
- frakture u žena (neosteoporotične lokacije – šaka, nadlaktica, stopala)
- anemije
- makularni edem.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za propisivanje pioglitazona su:

- bolest jetre
- teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina <4 mL/min)
- kongestivno zatajivanje srca ili anamneza kongestivnoga zatajivanja srca (NYHA I-IV)
- trudnice i dojilje
- bolesnici preosjetljivi na pioglitazon ili bilo koju pomoćnu tvar u tableti
- bolesnici s dijabetičkom ketoacidozom ili dijabetičkom komom

- bolesnici s aktivnim karcinomom mokraćnoga mjehura
- bolesnici s karcinomom mokraćnoga mjehura u anamnezi
- makroskopska hematurija neutvrđene etiologije.

Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Nema kliničkog iskustva u kombinaciji s ostalim oralnim hipoglikemicima, kao što su glinidi i inhibitori α -glukozidaze, dok je inhibitor DPP-4 (sitagliptin) registriran za kombinaciju s pioglitazonom.

Zadržavanje tekućine i srčano zatajenje. Pioglitazon može uzrokovati zadržavanje tekućine, što može pogoršati ili uzrokovati srčano zatajenje. Pri liječenju bolesnika koji imaju najmanje jedan čimbenik rizika za razvoj kongestivnoga srčanoga zatajivanja (prethodni infarkt miokarda ili simptomatsku arterijsku koronarnu bolest), liječenje treba započeti s najnižom dostupnom dozom, te je povećavati postupno. Bolesnike valja nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi srčanoga zatajenja, posebice one sa smanjenom srčanom rezervom. Bilo je slučajeva srčanoga zatajivanja kad je pioglitazon primjenjivan u kombinaciji s inzulinom u bolesnika s anamnezom zatajivanja srca. Zato treba uočiti znakove zatajivanja srca; porast tjelesne mase i edemi, kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom. S obzirom na to da su inzulin i pioglitazon povezani sa zadržavanjem tekućine, istodobna primjena može povećati rizik edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti u slučajevima pogoršanja kardiološkog statusa bolesnika.

Poseban je oprez potreban u bolesnika starijih od 75 godina, zbog ograničena iskustva s uporabom lijeka u toj dobnoj skupini.

Nadziranje jetrene funkcije. Tijekom postmarketinškoga praćenja bilo je izvješća o hepatocelularnoj disfunkciji. Zato se u bolesnika koji se liječe pioglitazonom preporučuje redovito praćenje jetrenih enzima. Jetrene bi enzime trebalo provjeriti u svih bolesnika prije početka liječenja pioglitazonom. Liječenje ne bi trebalo započeti ako su početne vrijednosti jetrenih enzima povišene ($ALT > 2,5 \times$ od gornje granice) ili ako postoji jetrena bolest. Nakon početka liječenja pioglitazonom, preporučuje se periodično nadzirati jetrene enzime, a na osnovi kliničke procjene. Ako se vrijednosti ALT-a tijekom liječenja pioglitazonom povise trostruko od gornje granice, treba ih što prije ponovno odrediti. Ako i nakon ponovnoga određivanja ALT-a vrijednosti ostanu više od trostruke vrijednosti gornje granice, liječenje pioglitazonom treba prekinuti. Ako se u bolesnika pojave simptomi jetrene disfunkcije, uključujući neobjašnjivu mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, slabost, anoreksiju i/ili tamnu mokraću, valja provjeriti jetrene enzime. U međuvremenu do dobivanja nalaza, odluku o nastavku liječenja valja temeljiti na kliničkoj procjeni. Ako se pojavi žutica liječenje valja prekinuti.

Povećanje tjelesne mase. U kliničkim je studijama s pioglitazonom primijećeno povećanje tjelesne mase, što može biti uzrokovano nakupljanjem masnoća, i u

nekim slučajevima, pridruženim nakupljanjem tekućine. Ponekad povećanje tjelesne mase može biti simptom srčanog zatajivanja, zato se ona mora budno nadzirati. Kontrola prehrane (dijeta) dio je liječenja šećerne bolesti. Bolesnike bi trebalo savjetovati da strogo poštuju dijetu s kontroliranim unosom kalorija.

Hematologija. Tijekom liječenja pioglitazonom malo se smanjuju prosječne vrijednosti hemoglobina (relativno smanjenje od 4%) i hematokrita (relativno smanjenje od 4,1%), u skladu s hemodilucijom. Slične su vrijednosti uočene u komparativnim kontroliranim studijama tijekom liječenja metforminom (relativno smanjenje hemoglobina od 3-4% i hematokrita od 3,6-4,1%), a u manjem opsegu i tijekom liječenja sulfonilurejama (relativno smanjenje hemoglobina od 1-2% i hematokrita od 1-3,2%).

Poremećaji oka. Postmarketinški izvještaji govore o novonastalom edemu ili pogoršanju postojećega makularnog edema sa smanjenom oštrinom vida u bolesnika koji su bili na terapiji tiazolidindionima, uključujući i pioglitazon. Mnogi su od tih bolesnika istodobno imali periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna povezanost između liječenja pioglitazonom i makularnog edema, pa stoga liječnici moraju obratiti pozornost na mogućnost pojave makularnog edema u bolesnika koji se žale na poremećaje oštrine vida. U takvih se bolesnika treba razmotriti daljnje upućivanje oftalmologu.

Karcinom mokraćnoga mjehura. Tijekom lipnja 2011. regulatorno tijelo EU-a za lijekove, EMA CHMP (Povjerenstvo za lijekove za ljudsku uporabu Europske agencije za lijekove) obradilo je sve dostupne podatke vezane uz pioglitazon i rak mokraćnoga mjehura te zaključilo, na temelju kvalitete, pouzdanosti i korisnosti predanih podataka, da postoji pozitivan omjer prednosti nad rizikom, te stoga preporučuje zadržavanje marketinške dozvole za lijekove s djelatnom tvari pioglitazonom. Međutim, CHMP je od svih nositelja odobrenja tražio reviziju Sažetka opisa svojstava lijeka (SPC) i Upute o lijeku (PIL) u skladu s novim sigurnosnim informacijama.¹² Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) isto je zatražila od svih nositelja odobrenja u Republici Hrvatskoj za lijekove s djelatnom tvari pioglitazonom te je ova izmjena u postupku. Osim toga, HALMED, je u rujnu 2011. uputio i pismo liječnicima s ovim informacijama.¹³

Prilikom uvođenja pioglitazona u terapiju, važno je pravilno probati bolesnike te isključiti sve s aktivnim karcinomom mokraćnoga mjehura, karcinomom mokraćnoga mjehura u anamnezi te makroskopskom hematurijom neutvrđene etiologije. Bolesnici trebaju svom liječniku odmah prijaviti krv u urinu ili druge simptome bolesti mjehura (poput bolnoga mokrenja ili pojačana nagona za mokrenjem).

Bolesnicima koji trenutno uzimaju pioglitazon liječnik će preispitati terapiju pri sljedećem posjetu. Bolesnici se trebaju obratiti svom liječniku u slučaju ikakvih pitanja.

EMA će nastaviti promatrati lijekove koji sadržavaju djelatnu tvar pioglitazon te će o svojim zaključcima

redovito obavještavati javnost. Sve važne zaključke u Republici Hrvatskoj prenositi će HALMED.

Ostalo. Kao posljedica pojačane aktivnosti inzulina tijekom liječenja pioglitazonom, u bolesnika sa sindromom policističnih jajnika može se ponovo uspostaviti ovulacija. Ove bolesnice moraju biti svjesne da mogu zatrudnjeti i, ukoliko to žele ili su već zatrudnjele, liječenje treba prekinuti. Pioglitazon treba primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene citokrom P450 2C8 inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin). Bržno treba nadzirati kontrolu glikemije. Prilagodba doze pioglitazona treba biti u skladu s preporučenim doziranjem ili treba razmotriti samo liječenje šećerne bolesti.

Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Studije su pokazale da se ne očekuju interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija.

Trudnoća i dojenje. Nema dostatnih podataka u ljudi te se ne preporučuje primjena pioglitazona u trudnica i dojilja.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nisu primijećeni učinci pioglitazona na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.^{14,15}

Zaključak

Uz pravilan probir bolesnika, poštujući kontraindikacije i mjere opreza, pioglitazon je koristan lijek, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima, koji poglavito snažno djeluje na inzulinsku rezistenciju.

LITERATURA

1. Bays H, et al. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):463–78.
2. Mazzone T, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(21):2572–81.
3. Charbonnel B, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(6):1093–104.
4. Tan MH, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycaemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):544–50.
5. Goldberg RB, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1547–54.
6. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–89.
7. Erdmann E, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772–80.
8. Wilcox R, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865–73.
9. Belfort R, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297–307.
10. Nissen SE, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561–73.
11. Lincoff AM, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–8.
12. www.ema.europa.eu
13. www.halmed.hr
14. Sažetak opisa svojstava lijeka MEDIglitazon tablete (MEDI LAB d.o.o.).
15. Sažetak opisa svojstava lijeka Pioglitazon Pliva tablete (Pliva Hrvatska d.o.o.).

SULFONILUREJE I GLINIDI

Derivati sulfonilureje (SU) i analozi sulfonilureje – glinidi (SUA; od engl. *Sulphonyl Urea Analogues*) stimuliraju sekreciju inzulina blokirajući ATP-osjetljive kalijske kanale u membrani β -stanica u stanjima hiperglikemije, normoglikemije i hipoglikemije. Opisani su i izravni učinci na druga tkiva, kao što je smanjenje povećane proizvodnje glukoze u jetri, postreceptorski učinak na povećanje aktivnosti tirozin-kinaze u samom inzulinskom receptoru i povećanje broja inzulinskih receptora. Po kemijskoj strukturi analozi sulfonilureje – repaglinid (i nateglinid) vrlo su slični SU-u, ali se zbog kratkoga djelovanja i brze eliminacije primjenjuju ponajprije za sniženje postprandijalne glukoze i reduciranje broja postprandijalnih hipoglikemija.

Indikacije

Indikacija za primjenu derivata sulfonilureje i analoga sulfonilureje – glinida u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti je kao monoterapija, ukoliko nakon 3–6 mjeseci nefarmakološkoga liječenja vrijednosti glikiranoga hemoglobina (HbA_{1c}) i nadalje premašuju 6,5%, a za liječenje metforminom postoji kontraindikacija ili nepodnošenje terapije. Pri odabiru pojedinoga derivata sulfonilureje (SU) i analoga sulfonilureje (SUA) treba uzeti u obzir njegovu učinkovitost i nuspojave. Primjenjuju se u drugoj liniji kao dodatak prvoj liniji liječenja – metforminu ili kao dodatak uz inhibitore α -glukozidaze, glitazone, DPP-4 inhibitore, GLP-1 analoge ili inzulini, kad za liječenje metforminom postoji kontraindikacija ili nepodnošenje terapije metforminom. Primjena SU-a i SUA-e moguća je u trojnoj OH-terapiji s prethodno navedenim skupinama OH samo u iznimnim situacijama kad je odgođena primjena inzulina. Prilikom propisivanja kombinacija treba uvažavati podnošljivost pojedine kombinacije i kontraindikacije njihove primjene.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za primjenu derivata sulfonilureje (SU) jesu šećerna bolest tipa 1, sekundarno zatajivanje terapije SU-om, posebno u slučaju metaboličke acidoze, prekome ili kome, pankreatektomije, oštećene bubrežne funkcije (moguće liječenje glikvidonom pod stalnim nadzorom), oštećene jetrene funkcije, hipersenzibilnosti na SU i sulfonamide, sulfonamidne diuretike i probenecid (ukrižene alergije), veliki kirurški zahvati, ozljede i infekcije, teške psihijatrijske bolesti, planirana ili postojeća trudnoća.

Kontraindikacije za primjenu analoga sulfonilureje – glinida (SUA) su šećerna bolest tipa 1, sekundarno zatajivanje terapije sa SUA-om, posebno u slučaju metaboličke acidoze, prekome ili kome, pankreatektomije, oštećene jetrene funkcije, hipersenzibilnost, veliki kirurški zahvati, ozljede i infekcije, teške psihijatrijske bolesti, planirana ili postojeća trudnoća. Repaglinid je kontraindiciran u kombinaciji s gemfibrozilom i lijekovima koji se metaboliziraju s pomoću CYP2C8.

Prilagodba doze i interakcija

Početak terapije i daljnje titriranje doze SU-a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je postupno s početnim dozama: 1,75-3,5 mg glibenklamida, 30 mg gliklazida, 1 mg glimepirida ili 15 mg glikvidona. Maksimalne preporučene doze su: 10,5 mg glibenklamida, 240 mg gliklazida, 6 mg glimepirida ili 120 mg glikvidona. Preporučeno vrijeme uzimanja cjelokupne doze za male i srednje doze je prije doručka, a pri visokim dozama je pola prije doručka i pola prije večere. Iznimke su primjena glimepirida i gliklazida kad je preporučeno cjelokupnu dozu uzimati jednom na dan – ujutro. U slučaju primjene glibenklamida dokazano je da uzimanje više od 3,5 mg glibenklamida uvečer, povećava rizik hipoglikemije, vjerojatno zbog više razine njegovih metabolita u cirkulaciji.

Započinjanje terapije i titriranje doze SUA-e, također je postupno s početnim dozama 0,5 mg repaglinida, te se uzima neposredno prije tri glavna obroka.

Zbog dugotrajnije primjene glibenklamida u odnosu na ostale lijekove iz ove skupine, učinjen je veći broj kliničkih studija s njime, ali to ne pokazuje inferiornost ostalih pripravaka iz te skupine. Glibenklamid dugotrajnom primjenom znakovito smanjuje broj mikrovaskularnih komplikacija, ali ne i makrovaskularnih komplikacija i šećernom bolešću uzrokovanih smrti (UKPDS). Učinak monoterapije glibenklamidom i glimepiridom u sniženju HbA_{1c} je za 0,83% i 0,85% (startna prosječna vrijednost HbA_{1c} 8,5%).¹ Učinkovitost pripravaka SU-a na HbA_{1c}, GUP natašte i postprandijalno vrlo je sličan učinku metformina.^{2,3}

Kliničkim studijama dokazan je veći broj sekundarnih zatajavanja β-stanica nakon 5 godina terapije pri primjeni pripravaka SU-a (34%), u odnosu na metformin (21%) i roziglitazon (15%). Monoterapija repaglinidom snižuje HbA_{1c} za 1,7% (startna prosječna vrijednost 9,1%).⁴⁻⁷ Učinak na redukciju HbA_{1c} veći je kad je početna vrijednost niža zbog utjecaja na postprandijalnu hiperglikemiju.

Nuspojave lijekova iz skupine SU-a jesu dobivanje na tjelesnoj masi, pojavu hipoglikemije najučestalije izaziva glibenklamid – 1,4% bolesnika na godinu doživi tešku hipoglikemiju koja zahtijeva tuđu pomoć), gastrointestinalni poremećaji (mučnina, osjećaj težine u želucu), vrlo rijetko poremećaji hematopoeze i alergijske reakcije. Nuspojave lijekova iz skupine SUA-e jesu minimalno dobivanje na tjelesnoj masi, a rijetko hipoglikemije, gastrointestinalni poremećaji i alergijske reakcije.

Kombinacije

Derivati SU-a i SUA-e u kombinaciji s metforminom. Derivati SU-a i SUA-e vrlo se često primjenjuju kao kombinacija u dvojnjoj OH-terapiji s metforminom. Rezultati nekih kliničkih ispitivanja upozoravaju na povećanu kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, liječenih kombinacijom glibenklamida i metformina.⁸⁻¹⁴ S druge strane, neke retrospektivne studije s velikim brojem bolesnika nisu dokazale da navedena kombinacija povećava kardiovaskularni rizik.^{15,16} Novije studije upozoravaju na mogućnost da povećana

smrtnost bolesnika liječenih kombinacijom terapije metforminom i sulfonilurejom ovisi o vrsti derivata SU-a. Opservacijska studija publicirana 2006. godine upozorava na znatno višu stopu smrtnosti u bolesnika liječenih kombinacijom metformina i glibenklamida (8,7%) u odnosu na skupine liječene kombinacijom metformina i gliklazida (2,1%) ili glimepirida (0,4%) ili repaglinida (3,1%).¹⁷ Stoga, postoji potreba za dugogodišnjim velikim randomiziranim studijama i meta-analizama (poput CONTROL) radi procjene kardiovaskularnoga rizika kombinacije pojedinih vrsta derivata SU-a i SUA-e s metforminom.¹⁸ S obzirom na navedeno, potreban je oprez prilikom uvođenja ove kombinacije u novootkrivenih bolesnika i bolesnika oboljelih od koronarne bolesti srca.

Derivati SU-a i SUA-e u kombinaciji s inhibitorima α-glukozidaze. U slučaju nedovoljne glukoregulacije pri primjeni monoterapije s derivatima SU-a i SUA-e zbog kontraindikacija ili nepodnošenja terapije metforminom, moguće ih je kombinirati s inhibitorima α-glukozidaze. Navedena kombinacija dovest će do dodatnog sniženja HbA_{1c} za 0,5-1%.¹⁹

Derivati SU-a i SUA-e u kombinaciji s tiazolidinonima (TZD). U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, koji ne podnose metformin, ili s kontraindikacijama za njegovu primjenu radi postizanja ciljne vrijednosti HbA_{1c}, može se uz derivate SU-a i SUA-e kombinirati i TZD (pioglitazon) što će rezultirati dodatnom redukcijom HbA_{1c} za 1%.²⁰ Prilikom odabira kombinacije potrebno je uvažavati kontraindikacije za pojedine pripravke.

Zaključak

Pripravci iz skupine β-citotropnih oralnih hipoglikemika – SU-a i SUA-e primjenjuju se dugi niz godina u svakodnevnoj kliničkoj praksi, te su stoga zastupljeni u svim stručnim smjernicama zbog svoje učinkovitosti, podnošljivosti i velike mogućnosti kombinacije s ostalim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti tipa 2, uz uvažavanje preporučenih kontraindikacija.

Preporuke za primjenu SU-a i SUA-e jesu: kao monoterapija, ukoliko nakon 3-6 mjeseci nefarmakološkoga liječenja vrijednosti HbA_{1c} i nadalje premašuju 6,5%, a za liječenje metforminom postoji kontraindikacija ili nepodnošenje terapije. Pri odabiru pojedinog pripravka sulfonilureje i repaglinida treba uzeti u obzir njegovu učinkovitost, kontraindikacije i nuspojave. Primjenjuju se u *dvojnjoj terapiji*, kao dodatak uz metformin, a ako postoje kontraindikacija ili nepodnošenje terapije metforminom uz inhibitore α-glukozidaze, glitazon, DPP-4 inhibitor i GLP-1 analoge. Pri istodobnoj primjeni metformina i glibenklamida, prema trenutno dostupnim literaturnim podacima, nije moguće jamčiti da liječenje neće uzrokovati porast srčanožilnoga rizika. Zato indikacije za provođenje ovakvoga liječenja moraju biti postavljene prema strožim kriterijima, posebno u novootkrivenih bolesnika i bolesnika oboljelih od koronarne bolesti srca. Primjenjuju se u *trojnjoj terapiji*, samo pri posebnim indikacijama (npr. slučajevi u kojima bi zbog bolesnikove profesije liječenje inzulinom bilo otežano i

nepraktično). Primjenjuju se i u kombiniranom liječenju s inzulinom, najčešće s bazalnim inzulinom uz metformin (BOT; od engl. *Basal Insulin-supported Oral Therapy*) ili bez metformina ako postoji kontraindikacija ili nepodnošenje terapije metforminom.

LITERATURA

1. Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res.* 1996;28(9):426-9.
2. Hermann LS, Scherstén B, Bitzén PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care.* 1994;17(10):1100-9.
3. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev.* 1995;11 Suppl 1:S57-62.
4. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(1):119-24.
5. Marbury T, Huang WC, Strange P, et al. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43(3):155-66.
6. Jovanovic L, Dailey G, Huang WC, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(1):49-57.
7. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(11):1897-903.
8. 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. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
9. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet.* 1998;352(9131):832-3.
10. Olsson J, Lindberg G, Gottsäter M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia.* 2000;43(5):558-60.
11. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol.* 2001;24(2):151-8.
12. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2244-8.
13. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49(5):930-6.
14. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2006;174(2):169-74.
15. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(3):239-45.
16. Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):143-9.
17. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(6):477-82.
18. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-98.
19. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type-2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care.* 1999;22(6):960-4.
20. Hanefeld M, Brunetti P, Scherthner GH, et al. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):141-7.

INHIBITORI α -GLUKOZIDAZE (AKARBOZA)

Mehanizam djelovanja inhibitora α -glukozidaze je jednostavan; oni inhibiraju hidrolizu disaharida i oligosaharida u proksimalnom dijelu tankoga crijeva. Budući da se ugljikohidrati apsorbiraju više distalno, ne dolazi do malapsorpcije i smanjenja tjelesne mase, a porast oslobađanja ugljikohidrata u debelom crijevu dovodi do porasta stvaranja plinova i gastrointestinalnih simptoma. Apsorbira se manje od 2% unesena lijeka. U Hrvatskoj je registrirana akarboza kao jedini predstavnik te skupine.

Indikacije

Akarboza može usporiti progresiju poremećaja tolerancije glukoze u šećernu bolest, no u ovoj indikaciji još nije odobrena.^{1,2} Kao monoterapija je prikladna za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2, koji uz provođenje nefarmakoloških mjera (edukacija, primjerena prehrana i tjelovježba) ne podnose metformin ili imaju kontraindikaciju za metformin ili za neki drugi hipoglikemik.^{3,4} U dvojnjoj ili trojnoj medikamentnoj kombinacijskoj terapiji, akarboza se može kombinirati sa svakim drugim hipoglikemikom i postupkom te dodatno pridonosi daljnjem znatnijem sniženju glikiranoga hemoglobina.

Doziranje akarboze

Uvijek se mora uzimati s jelom ili neposredno prije jela koje sadržava složene ugljikohidrate. Preporučljivo je započeti dozom od 50 mg, odnosno s 25 mg u bolesnika sklonih meteorizmu. Simptomi nepodnošenja mogu se umanjiti započinjanjem liječenja niskim dozama, primjerice 50 mg na dan tijekom 1-2 tjedna povisujući dozu u tjednim ili dvotjednim intervalima.⁵ Tako se smanjuje učestalost nuspojava za 30%. Čini se da ukupna dnevna doza veća od 100-200 mg (odnosno više od 2×50 mg, 3×50 mg ili 2×100 mg) ne pridonosi boljoj glukoregulaciji, no znatno povećava nepodnošenje akarboze i nesuradljivost bolesnika. Ipak, oko 3% bolesnika uopće ne podnosi akarbozu.

Učinak na glikemiju

Ponajprije snižava postprandijalne vrijednosti za 1,6-3,6 mmol/L bez uzrokovanja hipoglikemije i taj je učinak trajan.⁶⁻⁸ Manje je učinkovita u snižavanju glikemije od sulfonilureje, metformina ili pioglitazona i u monoterapiji smanjuje HbA_{1c} za 0,5-1,4%, prosječno 0,8%.⁹ Veće smanjenje HbA_{1c} moguće je kod novootkrivene šećerne bolesti, no tada znatan udio pripada tjelesnoj aktivnosti i pravilnoj prehrani.¹⁰ Nakon nekoliko tjedana od početka terapije snižava se i glikemija natašte za 1-2 mmol/L.¹¹

Ostali učinci

Opisana je postprandijalno snižena koncentracija D-dimera i fragmenata protrombina.¹²

Hipoglikemije ne uzrokuje u monoterapiji već u kombiniranoj primjeni s inzulinom ili pripravcima sulfonilureje, što može iziskivati smanjenje doze potonjih lijekova. U peroralnoj terapiji hipoglikemije mora se primijeniti glukoza, a ne složeni ugljikohidrati.

Nuspojave

Sustavni štetni učinci su rijetki, ali su visoke doze povezano s idiosinkratičnim povišenjem vrijednosti jetrenih transaminaza. Ako se opaze povišene vrijednosti transaminaza, u obzir dolazi sniženje doze ili ustezanje terapije te se očekuje normalizacija transaminaza. Glavna nuspojava je flatulencija. Može se pojaviti i dijareja i umjerena bol. Mnogi od ovih simptoma su prolazni i češće se pojavljuju tijekom prva 2 mjeseca terapije. Simptomi su vjerojatno uzrokovani osmotskim učinkom neprobavljenih ugljikohidrata u distalnom crijevu. Opisani

su slučajevi pojave ileusa i hepatitisa, oteklina nogu, a iznimno rijetko, trombocitopenija i alergijske reakcije.

Kontraindicirana je u osoba s upalnim bolestima crijeva, spastičnim kolonom, hernijom, subileusom ili ileusom, Roemheldovim sindromom, kao i slučajevima teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <25 mL/min). Akarboza se ne daje mladima od 18 godina i trudnicama te dojiljama.

Zaključak

Akarboza sprječava razgradnju složenih ugljikohidrata u crijevu, koji time postaju nedostupni apsorpciji. Učinak na glikemiju i HbA_{1c} često nije dovoljan za postizanje ciljeva glukoregulacije u monoterapiji (osim pri nepodnošenju metformina), no može se kombinirati sa svim poznatim hipoglikemijskim postupcima i lijekovima, aditivno djelujući. Prednost je što ne izaziva hipoglikemije, neutralno djeluje na tjelesnu masu, a sustavne i opasne nuspojave su iznimno rijetke. Glavni nedostatak su česte gastrointestinalne nuspojave, ponajprije flatulencija.

LITERATURA

1. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1996;19(11):1190-3.
2. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RK, Karasik A, Laakso M. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM Trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
3. Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, Boehme K, Temelkova-Kurktschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol*. 1998;35(1):34-40.
4. Braun D, Schoener U, Mitzkat HJ. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double blind study conducted in general practice. *Endocrinology and Metabolism* 1996;3:275-80.
5. Lebovitz HE. Alpha glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diab Res*. 1998;6:132-45.
6. Herrmann BL, Schatz H, Pfeiffer A. Kontinuierliche Blutglucosemessung. Der Akute Effect von Acarbose auf die Blutglucoseschwankungen. *Med Klin*. 1998;93(11):651-5.
7. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type-2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22(6):960-4.
8. Calle-Pascual A, Garcia-Honduvilla J, Martin-Alvarez PJ, et al. Influence of 16-week monotherapy with acarbose on cardiovascular risk factors in obese subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus: a controlled, double blind comparison study with placebo. *Diabetes Metab*. 1996;22(3):201-2.
9. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17(6):561-6.
10. Hasche H, Mertes G, Bruns C, et al. Effects of acarbose treatment in type 2 diabetic patients under dietary training. A multicentre, double-blind, placebo-controlled 2-year study. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12(4):277-85.
11. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):928-35.
12. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia*. 1996;39(4):469-73.

INKRETINI

Inkretini su endogeni regulatorni peptidi koje luče stanice crijeva i koji djeluju sinergistički s inzulinom. U šećernoj bolesti tipa 2 njihovo je lučenje ili djelovanje, također poremećeno. Od regulatornih peptida najviše su proučavani glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i inzulinotropni hormon ovisan o glukozu (GIP).

GLP-1 luče L-stanice u ileumu i kolonu, dok se GIP izlučuje u dvanaesniku iz K-stanica. Oba hormona imaju kratki poluvijek, između dvije i pet minuta, brzo

ih inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza (DPP-4), u krvotoku široko rasprostranjen enzim koji se veže na staničnu membranu u mnogim tkivima, uključivo probavni sustav, jetru, bubrege, limfocite i endotelne stanice. Brza razgradnja s DPP-4 ograničava učinak GLP-1 i GIP-a na homeostazu glukoze.

Procjenjuje se da se na učinak inkretinskih hormona u lučenju inzulina nakon pojedena obroka odnosi čak do 60% ukupne sekrecije. Istodobno sa stimulacijom lučenja inzulina inkretinski hormoni inhibiraju lučenje glukagona i time glukoneogenezu u jetri. Djelovanje inkretinskih hormona na lučenje inzulina ovisi isključivo o količini glukoze u plazmi pa je u stanju normoglikemije učinak na razine inzulina i glukagona praktički neznačan. To je važno u zaštiti od hipoglikemije.

Inkretini imaju i dodatne poželjne učinke u homeostazi glukoze, usporavaju pražnjenje želuca, smanjuju uzimanje hrane i tjelesnu masu, a u eksperimentalnim je uvjetima utvrđeno da povećavaju masu β -stanica (animalni modeli) i biljege β -stanične funkcije, odnosno mogli bi pogodovati regeneraciji β -stanica i smanjiti apoptozu β -stanica.

Povećanje razina inkretinskih hormona u cirkulaciji radi smanjenja glukoze u krvi novi je pristup liječenju šećerne bolesti tipa 2. Dvije su terapijske mogućnosti bazirane na inkretinima: inkretinski mimetici (agonisti i analozi), te inkretinski pojačivači, tvari koje sprječavaju razgradnju endogenih inkretina inhibirajući enzim dipeptidil-peptidazu-4.

Agonist i analog GLP-1 čiji farmakokinetički profil omogućuje kliničku primjenu i koji su registrirani u Hrvatskoj jesu eksenatid i liraglutid, moraju se primjenjivati parenteralno, na pozitivnu listu HZZO-a uvršten je eksenatid, ali samo za pretilo bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti i ITM-om >35 kg/m².

Inhibitori enzima DPP-4 mogu se primjenjivati oralnim putem, na svjetskom se tržištu nalazi više vrsta takvih lijekova koji su međutim kemijski različiti i ne predstavljaju jedinstvenu klasu lijekova. U Hrvatskoj su registrirani sitagliptin, vildagliptin i saksagliptin, a na pozitivnoj listi HZZO-a je sitagliptin.

Inkretinski mimetici (agonisti i analozi)

Mimetički inkretina su peptidi koji imaju mogućnost aktivacije receptora za GLP-1 i koji su zbog razlika u molekularnoj strukturi otporni na razgradnju enzimom DPP-4.

Indikacija. Smatraju se terapijom izbora u pretilih bolesnika čija šećerna bolest nije zadovoljavajuće kontrolirana s barem dva oralna hipoglikemika primijenjena u maksimalno podnošljivim dozama. Prema preporukama regulatornih tijela, terapijska su opcija za bolesnike koji bi trebali započeti liječenje inzulinom, ali je zbog pretilosti ili mogućih hipoglikemija liječenje inzulinom nepoželjno. Prema mehanizmima djelovanja, njihova bi primjena bila učinkovitija u ranijim stadijima šećerne bolesti tipa 2.

Monoterapija. Nisu odobreni u liječenju šećerne bolesti tipa 2 kao monoterapija u Hrvatskoj, ali je njihova primjena kao monoterapije moguća.¹

Dvojna i trojna kombinacijska terapija. Mogu se kombinirati s metforminom i/ili sulfonilurejom (u bolesnika koji ne podnose metformin ili je primjena kontraindicirana), te metforminom i pioglitazonom u bolesnika s nedostatnom glikemijskom kontrolom unatoč dvojnoj terapiji.

Kombinacijska terapija s inzulinom. Nisu još odobreni u Hrvatskoj za liječenje šećerne bolesti tipa 2 kao dodatak inzulinu.

Doziranje. Primjenjuju se subkutano s unaprijed napunjenim štrcaljkama (penovima). Eksenatid se daje u dvjema dnevnim dozama 30-60 minuta prije doručka i prije večere. Započinje se s manjim dozama tj. $2 \times 5 \mu\text{g}$ subkutano. Ako bolesnik dozu tolerira, a nije postignut očekivani učinak u regulaciji glikemije, doza se nakon četiri tjedna povisuje na $2 \times 10 \mu\text{g}$. Liraglutid se, također, primjenjuje subkutano, jednom na dan, početna je doza 0,6 mg/dan. Poslije najmanje jednoga tjedna dozu treba povisiti na 1,2 mg/dan, a postoji i mogućnost povećanja doze na 1,8 mg/dan kako bi se u slučaju potrebe glikemijska kontrola još dodatno poboljšala. Doze više od 1,8 mg se ne preporučuju.

Postojeća doza metformina i pioglitazona može se nastaviti primjenjivati bez promjene, a dozu SU-a treba smanjiti da bi se smanjio rizik hipoglikemije.

Učinak na glikemiju. Očekivano sniženje HbA_{1c} iznosi 0,8 do 1,1%, učinak je pretežno u sprječavanju postprandijalnoga porasta glikemije.²⁻⁶

Ostali učinci. Gubitak tjelesne mase je evidentan nakon nekoliko tjedana liječenja.^{2,4}

Hipoglikemija. Rizik hipoglikemija je minimalan ako se primjenjuju s metforminom, hipoglikemije se gotovo isključivo pojavljuju u kombinaciji s pripravcima sulfonilureje.^{2,4,7}

Nuspojave. Najčešće i očekivane nuspojave s inkretinskim mimeticima su u početku liječenja mučnina, povraćanje, glavobolje, dijareje.

U bolesnika liječenih eksenatidom opaženo je nekoliko slučajeva akutnoga pankreatitisa, u većine su postojali i drugi tipični čimbenici rizika, kao što je konzumiranje alkohola i kolelitijaza. Još uvijek nije točno definirana uzročna povezanost pankreatitisa s eksenatidom, ali se nalaže oprez u bolesnika s abdominalnim bolovima.

U bolesnika liječenih s liraglutidom opažen je i porast razine kalcitonina.

Kontraindikacije su preosjetljivost na djelatnu tvar, dijabetička ketoacidoza, šećerna bolest tipa 1, gastropareza, upalne bolesti crijeva, teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina <30 mL/min), trudnoća i dojenje.

Zaključak

Inkretinski mimetici smatraju se terapijom izbora u pretilih bolesnika čija šećerna bolest nije zadovoljavajuće kontrolirana s barem dva oralna hipoglikemika primijenjena u maksimalno podnošljivim dozama, a u kojih bi liječenje inzulinom uzrokovalo daljnji porast tjelesne mase.

Prednosti: Kontrola glikemije bez rizika za pojavu hipoglikemija; gubitak tjelesne mase; sniženje povišeno-

ga krvnog tlaka; usporivanje pražnjenja želuca; u pretilim bolesnicima pozitivan učinak na funkciju β -stanica i njihovu masu.

Nedostatci: nuspojave od strane probavnoga sustava; nedostatak dugoročnih iskustava; stvaranje protutijela s nedovoljno ispitanim učinkom na učinkovitost; moguće interakcije s drugim lijekovima zbog usporavanja pražnjenja želuca; rizik hipoglikemija pri kombinaciji sa sulfonilurejama.

Inkretinski pojačivači ili inhibitori dipeptidilpeptidaze 4 (DPP-4)

Pripadaju skupini oralnih hipoglikemika koji inhibiraju enzim dipeptidilpeptidazu-4, tj. degradaciju endogenih GLP-1 i GIP-a. Time povisuju razinu endogenih inkretina (2-3 \times veću od fiziološke), pojačavaju i produljuju njihov učinak, posebice učinak GLP-1.

Indikacija. Za dodatnu terapiju standardnim antidiabeticima u pretilih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 starijih od 18 godina i nereguliranom glikemijom.

Monoterapija. Za primjenu sitagliptina kao početne terapije u slučaju nepodnošenja metformina ili kontraindikacija za njegovu primjenu (monoterapije s ograničenjem) očekuje se suglasnost regulatornih tijela u Hrvatskoj.⁸

Dvojna kombinacijska terapija. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, čiji metabolizam nije moguće na zadovoljavajući način kontrolirati promjenom načina života i peroralnom terapijom metforminom, može se uvesti dodatna terapija inhibitorima DPP-4, posebice ako je primarna svrha terapije i sprječavanje hipoglikemije (npr. čimbenici profesionalne djelatnosti, popratne bolesti, sigurnost bolesnika) ili kontrola tjelesne mase.⁹⁻¹¹ Postoji i fiksna kombinacija sitagliptina u dozi od 50 mg i metformina u dozi od 1.000 mg odobrena u Hrvatskoj, Kombinacija vildagliptina i metformina odobrena je od EMA-e u dozi od 50/1.000 mg. U Hrvatskoj je moguća i kombinacija inhibitora DPP-4 sa sulfonilurejom,⁸ te s pioglitazonom, pri čemu se inhibitori DPP-4 uvode kao drugi lijek.^{12,13}

Trojna kombinacijska terapija. Sitagliptin se također može primjenjivati kao treći hipoglikemik uz već postojeću kombinaciju metformina sa sulfonilurejom, ako dvojnog terapijom nisu postignuti terapijski ciljevi.

Kombinacijska terapija s inzulinom. Za primjenu sitagliptina u kombinaciji s inzulinom očekuje se suglasnost regulatornih tijela u Hrvatskoj, za ostale inhibitore DPP-4 nije odobreno kombinirano liječenje s inzulinom.

Doziranje. Dnevna doza sitagliptina je 100 mg na dan, uzima se u jednoj dozi neovisno o obroku. Dnevna doza vildagliptina je 100 mg, podijeljeno u dvije dnevne doze od 50 mg, dok je dnevna doza saksagliptina 5 mg i uzima se 1 \times na dan. Kad se uzimaju u kombinaciji s metforminom ili tiazolidindionima dozu nije nužno reducirati, dok se u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom doza sulfonilureje ili inzulina treba smanjiti zbog mogućih hipoglikemija.

Učinak na glikemiju. U meta-analizama kliničkih studija primjenom inhibitora DPP-4 postiže se sniženje

HbA_{1c} za oko 0,75% u usporedbi s placebom. Učinak se zadržavao i tijekom 24 mjeseca praćenja.^{7,14} Općenito inkretinski pojačivači nisu inferiorni u odnosu na ostale OH.^{14,15}

Ostali učinci. Ne dovode do porasta tjelesne mase. Studije kojima se ispituju dugoročni ishodi, posebice kardiovaskularni, su u tijeku.

Hipoglikemija. Zbog mehanizma djelovanja koje je ovisno o razini glikemije inhibitori DPP-4 primijenjeni kao monoterapija iznimno mogu dovesti do hipoglikemija.¹⁵

Nuspojave. Inhibitori DPP-4 dobro se podnose, prijavljena je niska stopa nuspojava u kliničkim ispitivanjima. Gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, abdominalni bolovi) nisu češće nego kod placeba. U sažetoj procjeni svih dosadašnjih ispitivanja i postmarketinških praćenja pri terapiji inhibitorima DPP-4 postoji lagano veća incidencija nazofaringitisa. Incidencija infekcija urinarnoga trakta, također je blago povišena. I glavobolje su češće prijavljivane.^{3,15}

Kontraindikacije. Sitagliptin i vildagliptin su kontraindicirani za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1, bolesnike mlađe od 18 godina i u trudnoći. Nadalje i inhibitori DPP-4 ne smiju se primjenjivati u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <50 mL/min), vildagliptin je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjima jetre.

Zaključak

Liječenje šećerne bolesti inhibitorima dipeptidilpeptidaze temelji se na fiziološkim principima regulacije glikemije.

Prednosti: mogu se primjenjivati u kombinaciji sa svim ostalim terapijskim principima, tada imaju aditivni učinak; ne dovode do porasta tjelesne mase; rizik hipoglikemija je malen, osim pri kombiniranom liječenju pripravcima sulfonilureje; nema težih nepoželjnih učinaka; u pretkliničkim studijama imaju pozitivan učinak na parametre funkcije β-stanica.

Nedostaci: za sada još nisu završene studije kojima su praćeni dugoročni ishodi.

LITERATURA

- Nelson P, Poon T, Guan X, et al. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(4):317–26.
- Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther.* 2007;29(1):139–53.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092–100.
- Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2370–7.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(8):559–69.
- Linnebjerg H, Kothare PA, Skrivaneck Z, et al. Exenatide: effect of injection time on postprandial glucose in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(3):240–5.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194–206.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al.; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49(11):2564–71.
- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin

Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(5):733–45.

10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):194–205.

11. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):537–50.

12. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):166–74.

13. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):175–85.

14. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatrua JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010;64(5):562–76.

15. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al.; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2638–43.

PRANDIJALNI INZULINSKI ANALOZI UZ METFORMIN

Podloga za ovaj koncept liječenja leži u patofiziologiji razvoja ŠBT2. Prvi znak zatajavanja β-stanica pojavljuje se u obliku porasta postprandijalne glikemije još tijekom predijabetesa [oštećena tolerancija glukoze postprandijalno (OTG-PP)]. Za unos glukoze u masne i mišićne stanice nakon obroka nužna je najveća količina inzulina (od 25 pa čak i do 200 jed.). Kako je ŠBT2 doživotno progredirajuća bolest koja pri postavljanju dijagnoze bolesti ima već uništenih 50% β-stanica gušterače, a čija se masa stalno i dalje smanjuje, logično je da će najprije zatajiti postprandijalna glikemija (unos glukoze u masne i mišićne stanice).^{1,2} Prisjetivši se Monierove³ tablice kvintila HbA_{1c}, jasno se uočava da pri vrijednostima HbA_{1c} od 7,0% do 8,4% glavninu HbA_{1c} čini porast postprandijalne glikemije, dok pri vrijednostima HbA_{1c} >8,5% glavninu HbA_{1c} čini glikemija natašte (za supresiju glukoneogeneze potrebno je od 5 do 25 jed. inzulina), tako da progresijom ŠBT2 nakon postprandijalne, strada i glikemija natašte. S obzirom na tu činjenicu, logično je da se bolesniku sa ŠBT2, koji uz maksimalnu tjelovježbu, dijabetičku dijetu, uz 2 do 3 oralna hipoglikemika (metformin, sulfonilureju, pioglitazon...) ne uspije tijekom 3, a maksimalno 6 mjeseci, postići ciljne vrijednosti HbA_{1c} ≤6,5% (uz normalizaciju ostalih komponenti „glukotrijade“), već HbA_{1c} ostane viši od 7,5%, obvezno mora uvesti inzulin u terapiju.⁴ Ako su vrijednosti HbA_{1c} između 7% i 8,4%, to je znak da prevladava postprandijalna glikemija te je i logično da se odabere postprandijalni režim inzulinske terapije. U posljednja 3 desetljeća pojavili su se brojni epidemiološki i eksperimentalni dokazi o uskoj povezanosti postprandijalne hiperglikemije s nastankom kroničnih dijabetičkih komplikacija, kardiovaskularnih bolesti, a posebno koronarne bolesti.⁵ Iz tog je razloga nastala

nasušna potreba dobre regulacije postprandijalne glikemije, koja se ranije zanemarivala. Zato se danas kad je riječ o dobroj regulaciji glikemije uvijek naglašava da se moraju postići normalne vrijednosti svih sastavnica „glukotrijade“ (glukoze u plazmi natašte, postprandijalne glukoze kao i glikiranoga hemoglobina A_{1c}).

Za prandijalne inzuline smije se primjenjivati samo ultrabrzodjelujuće inzulinske analoge (lispro, aspart, glulizin), jer oni djeluju promptno nakon injiciranja i kratko (svega 2, a maksimalno i 3 sata). Time oni pokrivaju potrebe inzulina za podmirenje obroka, a eliminiraju pojavu prijeteće hipoglikemije 3-4 sata nakon obroka, koju uzrokuju klasični brzodjelujući inzulinski pripravci zbog čega treba uvoditi dodatne međuobroke. Time bolesnici dobivaju još više na tjelesnoj masi (a već je 80% bolesnika sa šećernom bolešću pretilo). Supresiju glukoneogeneze u ovoj terapijskoj shemi čini metformin (2000 do maksimalno 3000 mg). On ne samo da suprimira glukoneogenezu u jetri, već unosi glukozu i u masne i mišićne stanice i bez inzulina. Time i djeluje na smanjenje doze inzulina kao i na smanjenje porasta tjelesne mase. Ovaj je oblik terapije izrazito superioran što se tiče smanjenja HbA_{1c} i smanjenja postprandijalne hiperglikemije,⁶⁻¹¹ dok su zamjerke u studiji Holmana i Bertzela povećana učestalost hipoglikemija i porast tjelesne mase, što se ne opaža u ostalim studijama. Ako se radi o dobro educiranom bolesniku sa ŠBT2, koji provodi samokontrolu, postiže se izvrsna regulacija tijekom duljega razdoblja bez straha od hipoglikemija i porasta tjelesne mase. Zato i nije čudno što su nove njemačke smjernice o liječenju ŠBT2 ovu terapiju stavile uz bok BOT-terapije (bazalne oralne terapije) kao prvi korak pri uvođenju inzulinske terapije. S obzirom na to da je bolest doživotna i progresivna, ako se ovom terapijom uspije zadržati dobru regulaciju tijekom nekoliko godina, postignut je velik uspjeh u cilju sprečavanja razvoja kroničnih dijabetičkih komplikacija. Znak zakazivanja ove terapije jest porast glikemije izjutra natašte, jer tada metformin više nije u stanju suprimirati glukoneogenezu.

Zaključak

Najbolja pomoć bolesniku s prvim znacima iscrpljenja β stanica gušterače je koncept postprandijalne inzulinske terapije (brzodjelujući inzulinski analog tri puta na dan + metformin). Brz i kratak učinak brzodjelujućeg inzulinskog analoga od svega 2 sata učinkovito djeluje na postprandijalnu glikemiju bez pojave kasnije hiperinzulinizacije koja nužno dovodi do prijeteće hipoglikemije, dodatnog međuobroka i poslijedičnog porasta tjelesne težine. Ovom terapijom se postiže izvrsna regulacija postprandijalne glikemije (GUP-PP) i HbA_{1c} pod uvjetom da metformin još uvijek može uspješno suprimirati glikemiju natašte (GUP-NT). Ukoliko su bolesnici dobro educirani da uravnoteže dozu inzulina s 3 dnevna obroka postoji mala mogućnost pojave hipoglikemije i porasta tjelesne težine. Liječenje terapijskom kombinacijom s tri dnevne doze ultrabrzodjelujućeg inzulinskog analoga pred obroke uz dvije do tri dnevne

doze metformina jedna je od najučinkovitijih terapija sekundarnog zatajavanja β -stanica gušterače na preparate sulfonilureje.

LITERATURA

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
2. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in pre-diabetic states. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40(Suppl):S21-5.
3. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-5.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(8):1711-21.
5. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
6. Lasserson DS, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009;52(10):1990-2000.
7. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716-30.
8. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9618):1073-84.
9. Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(6):371-8.
10. Kokić S, Radman M, Capkun V, Dovzak-Kokić D, Tesanovic S. Comparative assessment of the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med*. 2002;22(3-4):163-6.
11. Kokić S, Kokić V, Krnić M, Mirić L, Jovanović Ž, Orlić-Crnčević Ž. Approach in initial secondary pancreatic β -cell exhaustion in type 2 diabetic patients *Diabetologia Croatica*. 2010;39(1):37-42.

BOT (ENGL. BASAL INSULIN-SUPPORTED ORAL THERAPY)

Hiperglikemija natašte u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 pojavljuje se kao posljedica povećane proizvodnje glukoze u jetri u trenutku kad količina endogeno stvorene inzulina više nije dostatna za primjerenu supresiju glukoneogeneze.

Tada se, nakon primjene maksimalnih doza kombinacije oralnih hipoglikemika, dijetalnih mjera i tjelevoježbe, u liječenje šećerne bolesti preporučuje uvesti jednu ili dvije injekcije na dan dugodjelujućega ili srednjedugodjelujućega bazalnog inzulina.^{1,2} Radi se o jednostavnoj terapiji s mogućim pozitivnim učincima na preostalu funkciju gušterače, u fazi bolesti kad je endogena funkcija gušterače još donekle očuvana.³ Ovaj režim ne zahtijeva veliku edukaciju, a potreba za samokontrolama se smanjuje, budući da se doza inzulina prilagođuje prema vrijednostima glukoze natašte. Obično se započinje s ciljem postizanja ciljnih vrijednosti glukoze u plazmi natašte (GUP-NT), ali ovaj pristup liječenju bazalnim inulinom u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima, s postignutim potrebnim dozama inzulina, učinkovit je i u smanjenju postprandijalnih vrijednosti glukoze u plazmi, s ukupnim poboljšanjem metaboličke kontrole, osobito ako je pravodobno uveden u terapiju šećerne bolesti tipa 2.⁴

Bazalni inulin najčešće se dodaje prije spavanja, ali je moguće i u bilo koje drugo doba dana, čime se učinkovito suprimira glukoneogeneza. Uobičajena početna

doza bazalnoga inzulina je 10 i.j. sk. ili 0,2 i.j./kg, a dozu je potrebno prilagodivati (titrirati) do postizanja ciljnih vrijednosti GUP-a natašte $\leq 5,6$ mmol/L.⁵ Strukturirana titracija bazalnoga inzulina ključna je za postizanje preporučenih ciljnih vrijednosti HbA_{1c}.^{6,7}

Bazalni inzulin u ovoj shemi moguće je kombinirati sa sulfonilurejom, čime se potiče preostalu endogenu sekreciju inzulina metforminom, u svrhu smanjenja potrebnih doza inzulina i time sigurnije primjene u smislu smanjenja rizika hipoglikemije i porasta tjelesne mase, akarbozom ili repaglinidom.⁸⁻¹⁰ Potrebne doze inzulina u takvim su slučajevima najčešće manje negoli pri primjeni samo inzulinske terapije. Odluka o nastavku liječenja s dva oralna hipoglikemika ili više njih, koje bolesnik uzima i s kojima nije postignuta učinkovita kontrola glikemije ovisi o individualnoj procjeni učinkovitosti svakog od oralnih hipoglikemika kao i o njihovoj daljnjoj učinkovitosti u kombinaciji s inzulinom.

Dokazi o potrebi ovakve inzulinske sheme su i rezultati UKPDS 57 ispitivanja gdje je otprilike 53% novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, liječenih sulfonilurejom dodatno tijekom 6 godina, trebalo bazalni inzulin u terapiji kako bi postigli ciljne vrijednosti GUP-NT.¹¹ Prema studijskim podacima, ispitanici koji su liječeni bazalnim inzulinom u kombinaciji sa sulfonilurejom postigli su znatno bolju kontrolu glikemije, bez veće učestalosti hipoglikemija i porasta tjelesne mase, u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo inzulinom.¹²

Izravne usporedbe uspješnosti raznih inzulinskih režima rijetko su evaluirane u kontroliranim studijama.

Objavljeni su tako rezultati 4-T studije (*Treat to Target in Type 2 Diabetes*), koja u razdoblju od 3 godine prati 708 bolesnika koji su nakon iscrpljenih mogućnosti terapije oralnim hipoglikemicima randomizirani i započeli inzulinsko liječenje prandijalnim, bazalnim, odnosno predmiješanim inzulinskim analogima.¹³ Bolesnicima koji u prvoj godini nisu postigli vrijednosti HbA_{1c} <6,5% u terapiju je uveden drugi inzulin na način da je prandijalnoj skupini dodan bazalni, bazalnoj prandijalnoj, a predmiješanim inzulinama prandijalni uz ručak. Iako je bazalni režim bio manje učinkovit nakon prve godine praćenja, dodatkom druge vrste inzulina, 43,2% ispitanika u skupini na bazalnom inzulinu postiglo je ciljnu HbA_{1c} (vs. 31,9% u skupini predmiješanih inzulina vs. 44,7% u prandijalnoj), uz znatno manju stopu hipoglikemija (1,7 vs. 3,0 vs. 5,5 po bolesniku/godini; $p < 0,001$). Također, manji porast tjelesne mase uočen je u skupini koja je inzulinsko liječenje započela bazalnim inzulinom (3,6 kg vs. 5,7 kg u skupini predmiješanih vs. 6,4 kg u skupini prandijalnih inzulina).

Ako je nakon 3-6 mjeseci liječenja glikemija natašte uredna, ali ciljne vrijednosti HbA_{1c} nisu postignute, preporučuje se intenzivirati liječenje inzulinom, dodajući preprandijalne kratkodjelujuće ili ultrakratkodjelujuće inzuline prije obroka da bi se smanjile postprandijalne ekscurzije glukoze.

Kao dugodjelujući inzulini, danas se u praksi primjenjuju inzulinski analozi koji svojim ravnomjernijim

profilom, bez vršnoga djelovanja, oponašaju fiziološku bazalnu sekreciju inzulina iz gušterače, čime se smanjuje rizik hipoglikemije.¹⁴ Na tržištu su prisutna dva dugodjelujuća inzulinska analoga, inzulin glargin i inzulin detemir.

Većim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima te meta-analizama uspješnosti primjene NPH-inzulina odnosno dugodjelujućih inzulinskih analoga u bazalnoj oralnoj shemi, pokazana je podjednaka učinkovitost u smanjenju HbA_{1c} uz znatno manju stopu hipoglikemija pri primjeni inzulinskih analoga.¹⁵⁻²¹

Zaključak

BOT-Terapija u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (BOT – engl. *Basal insulin-supported Oral Therapy*) je terapija šećerne bolesti tipa 2 koja se koristi dodavanjem bazalnoga inzulina na već primijenjene oralne hipoglikemike i time se postiže supresija glukoneogeneze i čuva endogena funkcija gušterače. Bazalni inzulin u ovoj shemi, moguće je kombinirati sa sulfonilurejom, metforminom, inhibitorom α -glukozidaze ili glinidom. Bazalni se inzulin najčešće dodaje prije spavanja, ali moguće je i u bilo koje drugo doba dana, u dozi od 10 i.j. sk. ili 0,2 i.j./kg, a dozu je potrebno prilagodivati (titrirati) do postizanja ciljnih vrijednosti GUP-a natašte. Kao dugodjelujući inzulini, primjenjuju se inzulinski analozi koji svojim ravnomjernijim profilom, bez vršnoga djelovanja, oponašaju fiziološku bazalnu sekreciju inzulina iz gušterače, čime se smanjuje rizik hipoglikemije, a učinkovitost smanjenja HbA_{1c} je zadovoljavajuća.

Na žalost, ovaj terapijski pristup još nije uvršten na listu lijekova Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

LITERATURA

1. Yki-Järvinen H, Ryssy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;130(5):389-96. Evidence class Ib
2. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(4):758-67. Evidence class IV
3. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131(4):281-303.
4. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289(17):2254-64.
5. Nathan M, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1963-72.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(Suppl 1):S4-36.
7. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3080-6.
8. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews.* 1998;6:89-131. Evidence class IV
9. Ponssen HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2000;22(6):709-18. Evidence class Ib
10. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(3):554-9. Evidence class I
11. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; for the UKPDS group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications.* 2006;20(6):395-401.
12. Wright A, Burden AC, Paisey RB, et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care.* 2002;25(2):330-6.
13. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin

regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1736–47. Evidence class 14.

14. Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2613–9.

15. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, et al. HOE 901/3002 Study Group: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1130–6. Evidence class Ib

16. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3080–6.

17. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(4):950–5. Evidence class Ia

18. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1269–74. Evidence class Ia

19. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2003;138(12):952–9. Evidence class Ib

20. Tschirner O, Fritsche A, Gallwitz B, et al. Langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus. Typ 1 und Typ 2. *Diabetes und Stoffwechsel.* 2005;6:375–82 Evidence class Ia

21. Mullins P, Sharpin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29(8):1607–19. Evidence class Ia

„BAZAL-PLUS” TERAPIJA

Propadanjem funkcije β -stanica u šećernoj bolesti tipa 2 raste potreba za intenziviranjem antidijabetičke terapije. Kad nakon obveznog (pokušaja) prilagođivanja životnoga stila i prehrambenih navika, uvođenja metformina gdje god je to moguće (ukoliko ne postoji kontraindikacija ili intolerancija) i kombinirane peroralne terapije zataji regulacija glikemije, slijedi uvođenje inzulina (slika 3).

Nakon što su mnogobrojne studije dokazale prednosti modernih inzulinskih analoga pred NPH ili NPL inzulini, osobito u pogledu pojavnosti hipoglikemija i farmakokinetike, sve je raširenija primjena upravo inzulinskih analoga kao prve inzulinske terapije. Čini se da rastom dokaza o sigurnosti primjene analoga u gotovo svim situacijama, ekonomski razlozi ostaju praktično jedini argument za primjenu regularnoga, odnosno NPH i NPL inzulina.

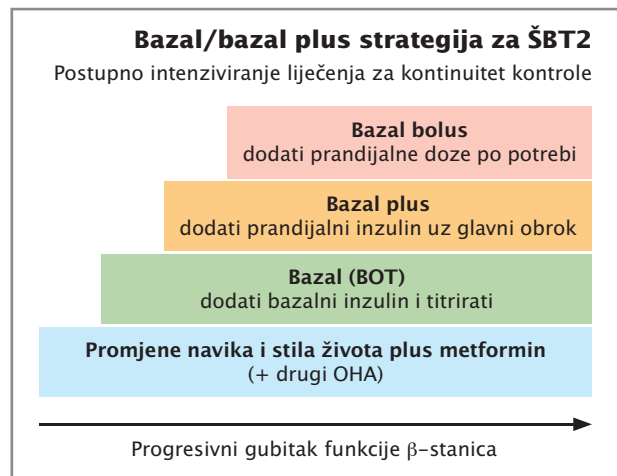
Postoji više inzulinskih režima koji se mogu primijeniti kao prvi korak, nakon zatajenja peroralne terapije.

Najjednostavnija je takozvana BOT (engl. *Basal insulin-supported Oral Therapy*), gdje se jednostavnim dodavanjem dugodjelujućega inzulinskog pripravka postojećoj ili korigiranoj peroralnoj terapiji postiže u oko 60% bolesnika ciljne vrijednosti HbA_{1c}. To je ujedno i prvi korak preporučen u ADA/EASD i NICE smjernicama.^{1,2}

Kao opcija postoji i uvođenje samo prandijalnih inzulina – daju se brzodjelujući pripravci 2–4 puta na dan neposredno prije glavnih obroka.

Može se primijeniti terapija s dvjema ili trima dozama predmiješanih inzulina (u posljednje vrijeme gotovo isključivo aspart/NPH ili lispro/NPL mješavine u omjerima 50/50, 30/70 ili 25/75), ili se može odmah započeti s bazal-bolus (intenziviranom) terapijom koja

SLIKA 3. Prilagodba liječenja šećerne bolesti tipa 2 prema progresiji bolesti. Stupnjevit pristup. Adaptirano prema Raccach i sur. 2007.



uključuje primjenu 1–2 doze dugodjelujućih ili srednje-dugodjelujućih inzulina u kombinaciji s 3–5 injekcija brzodjelujućih inzulina.

S obzirom na određeni jaz između jednostavnosti BOT-sheme i konvencionalnosti predmiješanih pripravaka inzulina s jedne, te zahtjevnosti bazal-bolus terapije s druge strane, kao i pomanjkanje preciznijih smjernica o drugoj liniji inzulinske terapije, pojavio se novi koncept liječenja nazvan bazal-plus.³

Nedostatci terapije predmiješanim analogima svakako su nedovoljna fleksibilnost u prilagodbi doze inzulina, što onda zahtijeva striktno pridržavanje pravila prehrane (a koncept s dvjema dozama predmiješanih inzulina nije pogodan za našu kulturu u kojoj je ručak glavni obrok), veća učestalost hipoglikemija te veći porast tjelesne mase.

Terapija prandijalnim inzulini (najčešće uz metformin) učinkovitija je od BOT-sheme u smislu redukcije HbA_{1c}, ali je pokazala nedostatke u obliku češćih hipoglikemija.

Iako je još uvijek najučinkovitiji oblik terapije, nedostaci bazal-bolusne opcije uključuju neprikladnost učestalog injiciranja, potrebu češće samokontrole, te potrebu za relativno velikom edukacijom bolesnika.^{4,5}

Prije nekoliko godina započela je, tako, evaluacija bazal-plus koncepta koji podrazumijeva primjenu dugodjelujućega inzulina i jedne (do dvije) injekcije brzodjelujućega (prandijalnog) inzulina, najčešće uz glavni obrok, odnosno onaj obrok nakon kojega se bilježi najveći porast glukoze.

Bazal-plus se može primijeniti dodatkom prandijalnog inzulina na prethodno postojeću BOT-shemu, uvođenjem umjesto peroralne terapije ili uz nju ili uvođenjem umjesto terapije predmiješanim analogima.

Bazal-plus treba primijeniti u bolesnika na BOT-shemi, koji ne postižu ciljne vrijednosti HbA_{1c} (manje od 7%) niti uz odgovarajuću titraciju bazalnog inzulina, odnosno imaju opasnost od pojave noćnih hipoglikemija uz daljnje povećanje doze bazalnog inzulina, odnosno imaju reguliranu glikemiju tijekom cijeloga dana,

osim nakon glavnog obroka. Pogodni su za ovu opciju i bolesnici na BOT-shemi koji nisu skloni ili sposobni prihvatiti zahtjeve koje pred njih postavlja bazal-bolus terapija.

Nadalje, kandidati su bolesnici koji uzimaju 2-3 oralna hipoglikemika, a nisu zadovoljavajuće regulirani, kao i oni na predmiješanim analogima s učestalim hipoglikemijama i/ili lošom regulacijom glikemije.

Jednu skupinu pogodnih bolesnika čine i oni koji započinju s kortikosteroidnom terapijom zbog pratećih bolesti. U njih ovaj koncept može biti vrijedna alternativa za stabiliziranje dnevnih profila glukoze.⁵

Većina bolesnika koji bi bili razmatrani kao kandidati za ovaj koncept liječenja imat će umjereno povišen HbA_{1c} (7-8,5%). Monnier i suradnici postavili su nedavno prihvaćenu paradigmu da je postprandijalna hiperglikemija najvažniji kontributor umjereno povećanog HbA_{1c}.⁶

Nedavno su, međutim, Riddle i suradnici taj koncept doveli u pitanje. Oni su u studiji s većim uzorkom i većim brojem mjerenja glukoze zaključili da relativni doprinos postprandijalne hiperglikemije raste do 60% kod HbA_{1c} <8%, ali samo kad je bazalni inzulin odgovarajuće titriran. Kod nereguliranih bolesnika glavni doprinos dolazi od bazalne hiperglikemije.⁷

Rastući dokazi u prilog bazal-plus konceptu teme-lje se na nekoliko recentnih studija (POC, OPAL, 1-2-3, ELEONOR), u kojima je pokazana zadovoljavajuća glukoregulacija, broj hipoglikemija i porast tjelesne mase.^{4,8,9}

Kao glavne prednosti bazal-plus opcije ističu se, osim navedenoga, fleksibilnost, dobra prihvaćenost od strane bolesnika, nepostojanje potrebe za bitnim mijenjanjem ustaljenoga ritma obroka, te, za neke bolesnike, zgodan prijelazni oblik prema bazal-bolusnoj terapiji.

Zaključak

Bazal-plus je relativno novi koncept inzulinske terapije pristupa koji podrazumijeva primjenu dugodjelujućeg inzulina i jedne (do dvije) injekcije brzodjelujućega (prandijalnog) inzulina, najčešće uz glavni obrok, odnosno onaj obrok iza kojega se bilježi najveći porast glukoze. Ovaj je inzulinski režim pogodan kao prijelazni oblik prema bazal-bolus varijanti (intenziviranoj terapiji), ali za određeni broj bolesnika to je i dugo održiv temeljni oblik liječenja. Pogoduje ljudima koji iz bilo kojeg razloga imaju jedan dominantni obrok na dan, osobito kad vrijeme uzimanja takvog obroka nije uvijek isto. Može se uvesti kao nadogradnja ili zamjena peroralne terapije, kao proširenje BOT-sheme, ili kao zamjena predmiješanih inzulina. Svakako, bazal-plus je dobrodošla alternativa, odnosno nadopuna dosadašnjih shema liječenja.

Na žalost, ovaj terapijski pristup još nije uvršten na listu lijekova Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

LITERATURA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
2. Barnett A, Begg A, Dyson P, Feher M, Hamilton S, Munro N. Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1647-53.
3. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough--what next? *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(4):257-64.
4. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1020-7.
5. Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JF. Basal plus basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S75-83.
6. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-5.
7. Riddle M, Umpierrez G, Digenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of Basal and Postprandial Hyperglycemia Over a Wide Range of A1C Levels Before and After Treatment Intensification in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
8. Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G. Optimizing Insulin Glargine Plus One Injection of Insulin Glulisine in Type 2 Diabetes in the ELEONOR Study: Similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction. *Diabetes Care*. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
9. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(12):1178-85.

PREDMIJEŠANI HUMANI INZULINI I PREDMIJEŠANI INZULINSKI ANALOZI

Inzulini i analozi inzulina koji se nalaze u pripravcima predmiješanih inzulina i pripravcima analoga predmiješanih inzulina, u tijelu uzrokuju olakšani prijenos glukoze u stanice i time omogućuju pravilno iskorištenje glukoze i energije u stanicama tijela te regulaciju glikemije.

Farmakodinamička svojstva

Predmiješani humani inzulin M3. Predmiješani humani inzulin M3 je predmiješani pripravak inzulina srednjedugog djelovanja. Osnovna aktivnost inzulina je regulacija metabolizma glukoze. Predmiješani humani inzulin M3 je ljudski inzulin koji je proizveden rekombinantnom tehnologijom.¹

Analozii predmiješanih inzulina. Aspart-sku-pina. Aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 bifazične su suspenzije s odgovarajućim postotkom otopine aspart-inzulina (brzodjelujući analog humanog inzulina) i aspart-inzulina kristaliziranog s protaminom (srednjedugodjelujući analog humanog inzulina). Aspart-inzulin postiže učinak sniženja razine glukoze u krvi. Aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 bifazični su inzulini koji sadržavaju odgovarajući postotak otopine aspart-inzulina. Početak djelovanja im je brz, što omogućuje primjenu bliže obroku (unutar 0 do 10 minuta nakon obroka) u usporedbi s otopinom humanog inzulina. Kristalna faza sadržava aspart-inzulin kristaliziran s protaminom, čiji je profil aktivnosti sličan humanom NPH-inzulinu. Vrijeme

početka djelovanja lijeka aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 nakon subkutane primjene iznosi 10-20 minuta. Maksimalni učinak postiže se između 1 i 4 sata nakon primjene. Zamjena aminokiseline prolina aspartnom kiselinom na položaju B28 smanjuje tendenciju stvaranja heksamera kao što je opaženo kod otopine humanog inzulina. U zdravih dobrovoljaca srednja vršna koncentracija u serumu od $140 + 32$ pmol/L postiže se za 60 minuta nakon potkožne doze od 0,20 i.j./kg tjelesne mase. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 vršna koncentracija inzulina u serumu postiže se oko 95 minuta nakon potkožne doze.^{2,3}

Lispro-skupina. Lispro-predmiješani inzulinski analog 25 i 50 je prethodno pomiješana suspenzija koja se sastoji od otopine inzulina lispro (brzo djelujući analog ljudskog inzulina) te suspenzije inzulina lispro s protaminom (srednjedugodjelujući analog ljudskog inzulina). Primarna aktivnost inzulina lispro je regulacija metabolizma glukoze.

Inzulin lispro ima brzi početak djelovanja (približno 15 minuta), što omogućuje njegovo davanje bliže uzimanju obroka (unutar 0 do 15 minuta nakon obroka). NPL-inzulini posjeduju profil aktivnosti sličan bazalnom inzulinu (NPH) u trajanju od približno 15 sati. Inzulini lispro se brzo apsorbiraju te nakon potkožne primjene postižu vršne koncentracije u krvi unutar 30 do 70 minuta. Farmakokinetička svojstva inzulina lispro-protamin suspenzije sukladna su svojstvima srednjedugodjelujućih inzulina poput NPH.^{4,5}

Evidentno je da vremena djelovanja inzulina nisu jasno određena i kritično ovise o čimbenicima ponašanja bolesnika kao i čimbenicima u tijelu bolesnika.⁶ Klinička iskustva na temelju nalaza samokontrole glukoze u plazmi, koji se mogu analizirati iz uređaja za samokontrolu, upućuju na znatno kraće djelovanje, što omogućuje primjenu predmiješanih humanih inzulina do 3 doze na dan i primjenu predmiješanih inzulinskih analoga do 4 doze na dan.⁷

Indikacija za primjenu

Liječenje osoba sa šećernom bolešću kojima je potrebno nadomjestiti manjak inzulina.

Monoterapija

Inzulini se najčešće primjenjuju kao samostalno liječenje, u jednoj ili više doza tijekom dana. U osoba sa šećernom bolešću tipa 1 jasno je definirano da prisutnost pripravka inzulina u tijelu mora obuhvatiti 24-satno razdoblje, omogućiti promjenjive razine prandijalnih inzulina, ali i promjenjive razine bazalnih inzulina tijekom 24 sata. U osoba sa šećernom bolešću tipa 2 ta tri kriterija ovise o raspoloživoj endogenoj sekreciji inzulina – što je veća endogena sekrecija to je nužnost pridržavanja spomenutih triju pravila manje nužna, ali je u osoba s izraženijim oblikom šećerne bolesti tipa 2 s izrazitim smanjenjem rezidualnoga endogenog inzulina nužno pridržavanje svih triju principa, slično kao i u osoba sa šećernom bolešću tipa 1.⁸

Dvojno kombinacijsko liječenje

Praktično svi OH mogu se primjenjivati uz liječenje inzulinom, iako neki uz poseban oprez dok su rijetke skupine kontraindicirane. U posljednje se vrijeme često uz inzulinsko liječenje primjenjuje i metformin.

Doziranje

Predmiješani humani inzulini. Dozu određuje liječnik prema potrebama bolesnika. Predmiješani humani inzulini M3 daju se potkožnom injekcijom, ali se mogu, iako nije preporučljivo, davati injekcijom u mišić. Ove pripreme ne smije se davati u venu.

Mjesta injiciranja treba kružno mijenjati. Prilikom injiciranja predmiješanih humanih inzulina M3 potrebno je obratiti posebnu pozornost na to da se ne uđe u krvnu žilu. Mjesto injiciranja ne smije se masirati nakon injekcije inzulina. Bolesnici se moraju naučiti pravilnoj tehnici injiciranja.¹

Predmiješani inzulinski analozi. Aspart-skupina.^{2,3} Jakost inzulinskih analoga, uključujući aspart-inzulini, izražena je u jedinicama (j.), dok je jakost humanog inzulina izražena u internacionalnim jedinicama (i.j.).

U doziranju lijeka aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 za postizanje optimalne glikemije preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi i prilagođavanje doze inzulina. Aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50, također se može primjenjivati i u kombinaciji s OH u slučajevima kad su bolesnikove vrijednosti glukoze u krvi nedovoljno regulirane samim OH.

Za prilagodbu doze preporučene su sljedeće smjernice za titraciju:

Prilagodba doze lijeka aspart-predmiješani inzulinski analog 30	
<4,4 mmol/L	- 2 U
4,4-6,1 mmol/L	0
6,2-7,8 mmol/L	+ 2 U
7,9-10 mmol/L	+ 4 U
>10 mmol/L	+ 6 U

Za prilagodbu doze treba uzeti u obzir najniže vrijednosti glikemije prije obroka u tri dana koja prethode danu kad se određuje doza. Dozu ne treba povećavati ako se tih dana pojavila hipoglikemija. Doza se može prilagođivati jednom tjedno dok se ne postigne ciljna vrijednost HbA_{1c}. Vrijednosti glikemije prije obroka potrebno je određivati kako bi se moglo procijeniti je li prethodna doza bila primjerena.^{2,3}

Lispro-skupina. Dozu određuje liječnik prema potrebama bolesnika. Lispro-predmiješani inzulinski analog 25 i 50 može se primijeniti neposredno prije obroka, a prema potrebi i nakon obroka. Lispro-predmiješani inzulinski analog 25 i 50 treba primijeniti isključivo potkožnom injekcijom. Lijek se ni u kojem slučaju ne smije primijeniti intravenski.

Nakon potkožne primjene lispro-predmiješanih inzulinskih analoga 25 i 50 dolazi do brzog početka

djelovanja i rane vršne aktivnosti samog pripravka. To omogućuje primjenu lispro-predmiješanih inzulinskih analoga 25 i 50 neposredno prije obroka. Trajanje djelovanja lispro-predmiješanih inzulinskih analoga 25 i 50, kao i kod svih inzulinskih pripravaka, ovisi o dozi, mjestu injiciranja, opskrbi krvlju, temperaturi i stupnju fizičke aktivnosti.^{4,5}

Potrebu za početkom liječenja inzulinom trebalo bi odrediti na temelju nalaza u bolesnika tijekom kontrole. Početak liječenja inzulinom treba odrediti na temelju samokontrole glukoze u krvi, koju provodi bolesnik, da bi se odredila dnevna razina glikemije kao i razina oscilacija glukoze posebno poslije obroka.^{9,10}

Liječenje je moguće započeti s jednom do 3 injekcije predmiješanih inzulina ili jednom do 4 injekcije predmiješanih inzulinskih analoga, što patofiziološki ovisi o razini endogenog inzulina, a klinički na temelju samokontrole koju bolesnik mora provoditi u razdoblju titracije doze i broja doza 4 do 8 puta na dan. Predmiješani inzulinski analozi injiciraju se prije glavnih obroka, a četvrta doza, ako je potrebna, prije spavanja u slučaju da su razine glukoze u plazmi natašte i dalje povišene. Vrstu predmiješanog analoga (25, 30, 50) određuje se na temelju samokontrole glukoze u plazmi, na temelju porasta glikemije poslije obroka (korekcija vrste prema brzodjelujućoj komponenti) ili na temelju nalaza glikemije 6-7 sati poslije injekcije (korekcija doze prema potrebi za srednjedugodjelujuću komponentu). Hrana se uzima nekoliko minuta poslije injekcije inzulina, osim za eventualno 4. dozu koja je znatno manja, 2-6 jedinica inzulina, poslije koje nije potrebno uzimati obrok.^{11,12}

Farmakokinetika

Predmiješani humani inzulini. Farmakokinetika inzulina ne odražava metaboličku aktivnost toga hormona. Stoga je prikladnije, prilikom razmatranja aktivnosti inzulina, proučiti krivulje promjene glukoze u plazmi (samokontrole glukoze u plazmi).¹

Predmiješani inzulinski analozi. Aspart-skupina.^{2,3} Farmakokinetika lijeka aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 nije ispitivana u starijih bolesnika te u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. Farmakokinetika lijeka aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 nije ispitivana u djece i adolescenata. No, farmakokinetička i farmakodinamička svojstva topljivog aspart-inzulina ispitivana su u djece (6-12 godina) i adolescenata (13-17 godina) sa šećernom bolešću tipa 1.

Lispro-skupina.^{4,5} Zamjenu terapije jednim inzulinskim pripravkom drugim treba učiniti uz strogi liječnički nadzor. U stanja koja mogu promijeniti neke rane upozoravajuće simptome hipoglikemije ili ih učiniti manje uočljivima, ubrajaju se dugotrajna šećerna bolest, intenzivirana inzulinska terapija, dijabetička neuropatija te lijekovi kao što su β -blokatori. Potreba za inzulinom može se smanjiti pri oštećenju bubrega. Vježbanje neposredno nakon obroka može povećati rizik hipoglikemije. Primjena inzulina lispro u djece u dobi do 12 godina može se uzeti u obzir samo u slučaju kad se očekuje veća korist u usporedbi s primjenom regularnog inzulina.

Za razliku od predmiješanih humanih inzulina koji su primjenjivani u svih populacija, vidljivo je da i prema najnovijim podacima SPC-a postoje različite razine primjene predmiješanih inzulinskih analoga u posebnim populacijama.

Učinak na glukozu u plazmi

Smanjenje glikemije kao i HbA_{1c}, uz uzimanje predmiješanih inzulina i predmiješanih inzulinskih analoga ovisi o mogućnostima i motivaciji bolesnika za provođenje edukacije, samokontrole i samozbrinjavanje, kao i razumijevanju liječnika da trajanje djelovanja inzulina procjenjuje na temelju samokontrole bolesnika te uvodi dodatnu dozu inzulina prema rezultatima. Nepotrebno povećavanje doze manjeg broja injekcija inzulina, razlog je ograničavanja smanjenja nalaza HbA_{1c} i povećanja broja hipoglikemija. Uz odgovarajuću suradnju nalaz HbA_{1c} moguće je normalizirati i blizu normoglikemijskih razina glukoze u plazmi.

Drugi učinci

Podaci o povezanosti šećerne bolesti i tumora opširno su raspravljani tijekom posljednjih godina. Porast učestalosti tumora raste usporedno sa slijedom podataka: pretilošću zdrave populacije, u populaciji osoba sa šećernom bolešću liječenih osnovnim principima, populacije osoba liječenih tabletama i na kraju populacije osoba liječenih inzulinima. Dokazanih podataka o povećanoj učestalosti tumora povezanih s liječenjem predmiješanim inzulinima ili predmiješanim inzulinskim analogima, nema.

Hipoglikemija

Razloga za hipoglikemiju uz liječenje inzulinima, liječenje predmiješanim inzulinima kao i predmiješanim inzulinskim analogima, ima više. Najčešće su pogreške bolesnika, bilo da ne uzme obrok poslije injekcije inzulina, ili slučajno injicira inzulin u venu (nema mogućnosti aspiracije štrcaljke poslije uboda) ili pojačane tjelovježbe. Svojim pristupom liječnik može stvoriti preduvjete za olakšano nastajanje hipoglikemije nepotrebnim povećanjima doze umjesto povećanjem broja doza kao i neprepoznavanjem trajanja djelovanja pojedinog pripravka u prandijalnom ili intermedijarnom djelovanju.

Interakcije s drugim lijekovima

Humani predmiješani inzulini. Tvari s hiperglikemijskom aktivnošću kao što su glukokortikoidi, hormoni štitnjače, hormon rasta, danazol, β -2 simpatomimetici (poput ritodrina, salbutamola, terbutalina), i tiazidi, mogu povećati potrebe za inzulinom.

Potrebe za inzulinom mogu biti smanjene u prisutnosti tvari s hipoglikemijskom aktivnošću, kao što su OH, salicilati (npr. acetilsalicilna kiselina), neki antidepresivi (inhibitori monoamino oksidaze), neki inhibitori enzima konverzije angiotenzina (kaptopril, enalapril), blokator angiotenzin II receptora, neselektivni β -blokatori i alkohol. Analozi somatostatina (oktreotid, lanreotid) mogu smanjiti ili povećati potrebe za dozom inzulina.¹

Predmiješani inzulinski analozi (aspart-skupine i lispro-skupine)

Tvari koje mogu smanjiti bolesnikovu potrebu za inzulinom: OH, inhibitori monoaminooksidaze (MAOI), β -blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi^{2,3} i dodatno oktreotid i alkohol.^{4,5}

Tvari koje mogu povećati bolesnikovu potrebu za inzulinom: oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, hormoni štitnjače, simpatomimetici, hormon rasta i danazol^{2,3} i dodatno danazol, β -2 agonisti (npr. ritodrin, salbutamol, terbutalin).^{4,5}

β -blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije. Oktreotid/lanreotid mogu i smanjiti i povećati potrebu za inzulinom. Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijski učinak inzulina.^{2,3}

Može se utvrditi da u interakciji s drugim lijekovima postoji sličnost u reakcijama predmiješanih humanih inzulina i predmiješanih inzulinskih analoga.

Trudnoća

Humani predmiješani inzulini. Vrlo je važno održati dobru kontrolu inzulinom liječene bolesnice tijekom cijele trudnoće (bilo da se radi o inzulinu ovisnoj ili gestacijskoj šećernoj bolesti). Potrebe za inzulinom obično se smanjuju tijekom prvoga tromjesečja, a rastu tijekom drugoga i trećega tromjesečja. Bolesnice sa šećernom bolešću treba upozoriti da obavijeste svoje liječnike ako su trudne ili ako planiraju trudnoću.¹

Predmiješani humani analozi. Aspart-skupina. Kliničko iskustvo s lijekom aspart-predmiješani inzulinski analog 30 i 50 u trudnoći je ograničeno.^{2,3}

Skupina lispro. Podaci dobiveni na velikom broju izloženih trudnica ne upućuju na mogućnost štetnog učinka inzulina lispro na tijek trudnoće, kao ni na zdravlje fetusa/novorodjenčeta.^{4,5}

Dinamika promjene doze inzulina podjednako se mijenja tijekom trudnoće, kao i izvan trudnoće. Vidljivo je da se svi predmiješani inzulinski analozi ne primjenjuju s jednakom sigurnošću tijekom trudnoće.^{1,3}

Nuspojave

Predmiješani humani inzulin.¹ Hipoglikemija je najčešća nuspojava inzulinske terapije u bolesnika sa šećernom bolešću. Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti, a u iznimnim slučajevima do smrti. Lokalna alergijska reakcija u bolesnika je česta (1/100 do <1/10). Sistemna alergija vrlo je rijetka (<1/10.000), ali i potencijalno opasnija. Lipodistrofija na mjestu injiciranja je manje česta (1/1000 do <1/100).

Predmiješani inzulinski analozi. Aspart-skupina.^{2,3} Hipoglikemija: hipoglikemija je najčešće prijavljvana nuspojava.

Anafilaktične reakcije: Reakcije opće preosjetljivosti (uključujući generalizirani kožni osip, svrbež, znojenje, gastrointestinalne poremećaje, angioneurotički edem, poteškoće s disanjem, palpitacije i pad krvnog tlaka)

pojavljuju se vrlo rijetko, ali mogu biti opasne za život.

Lipodistrofija se pojavljuje manje često.

Lispro-skupina.^{4,5} Najčešća nuspojava terapije inzulinom koju bolesnik sa šećernom bolešću može iskusiti jest hipoglikemija. Lokalna alergijska reakcija u bolesnika je česta (1/100 do <1/10). Sistemna alergija je rijetkost (1/10.000 do <1/1000), ali potencijalno je ozbiljnija nuspojava.

Lipodistrofija na mjestu davanja injekcije je manje česta (1/1000 do <1/100).

Kao što bi se i moglo očekivati, najčešća nuspojava u liječenju predmiješanim humanim inzulinima i predmiješanim inzulinskim analogima jest hipoglikemija, te povremene alergijske reakcije. Hipoglikemija je najčešće posljedica neodgovarajućeg samozbrinjavanja bolesnika, inzistiranja na povećanju doze uz manji broj injekcija inzulina te nepridržavanja uputa o ritmu samokontrole.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za primjenu predmiješanih humanih inzulina¹ i predmiješanih inzulinskih analoga (aspart-skupina,^{2,3} lispro-skupina^{4,5}) jesu, za sve skupine, preosjetljivost na osnovnu tvar ili pomoćne tvari te hipoglikemije.

Zaključak

U liječenju predmiješanim inzulinima potrebno je napraviti razliku između predmiješanih inzulina i predmiješanih inzulinskih analoga. Dok je rezidualna endogena sekrecija održana, razlika nije vidljiva jer postoji „puferski” efekt rezidualne endogene sekrecije inzulina, koji sudjeluje u glukoregulaciji kad egzogeni inzulin nije prisutan u dovoljnoj koncentraciji.

Pri znatnijem smanjenju rezidualne sekrecije endogenog inzulina kad egzogenim inzulinom treba postići bolje imitiranje endogene sekrecije liječenjem predmiješanim inzulinskim analogima postižu se iznimni rezultati koji su povoljniji i od klasičnoga intenziviranog liječenja, uz jednaki ili manji broj injekcija. Razlika je u mogućnosti održavanja koncentracije egzogenog inzulina tijekom 24 sata (s 4 doze inzulinskih predmiješanih analoga), prilagodbe prandijskog inzulina (različite koncentracije ultrakratko djelujućeg inzulina), prilagodbe bazalnog inzulina (promjena doze u svakoj injekciji), što sve zajedno omogućuje iznimnu prilagodbu liječenja svakodnevnim promjenjivim uvjetima života osoba sa šećernom bolešću.

Liječenje praktično nema nedostataka, osim hipoglikemija koje su obično posljedica pogreške osobe sa šećernom bolešću, ali i straha liječnika da uvede dodatne doze inzulina umjesto upornoga povećavanja doze manjeg broja doza inzulinskog pripravka.^{14,15}

LITERATURA

1. Zajednički Humulin SPC_12_2010
2. NovoMix30FlexPen_SPC_DApp_18_04_2011
3. NovoMix50FlexPen_SPC_DApp_18_04_2011
4. Humalog Mix25 KwikPen_SPC_velj2010
5. Humalog Mix50 KwikPen_SPC_velj2010
6. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A, et al.

Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: SCHARR, University of Sheffield, 2001. http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf.

7. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia*. 1987;30(1):16-21.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003;27(Suppl 2):S18-S23. <http://www.diabetes.ca>
9. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1510-7.
10. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2000;17(11):755-61.
11. ACE/QTCE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13(3):260-8.
12. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycaemic control. *Endocr Pract*. 2009;15(6):540-59.
13. Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association.
14. Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of diabetes mellitus type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(9):522-57.
15. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes, 2009/09/01.

BAZAL-BOLUS INZULINI

Nedugo nakon objave rezultata DCCT-ispitivanja objavljena je japanska studija u kojoj je pokazan sličan protektivni učinak dobre glukoregulacije postignute inzulinom davanim u bazal-bolus shemi osobama sa šećernom bolešću tipa 2.¹ Ipak, zbog kompleksne patofiziologije šećerne bolesti tipa 2 (u kome je relativni manjak inzulina tek jedan od elemenata) prema većini današnjih smjernica, ovim se liječenjem započinje tek kad se prethodnim načinom inzulinog ili kombiniranog (inzulin i neinzulinski hipoglikemici) liječenja nije postiglo ciljnu glukoregulaciju.

Bazal-bolus kao prva shema inzulinog liječenja u šećernoj bolesti tipa 2

Ovo se liječenje primjenjuje iznimno, uglavnom uz akutni komorbiditet ili u prijeoperacijskoj pripremi.² Preporučena početna doza je 0,5 j/kg: polovina toga kao bazalni, ostatak podijeljen u tri doze uz obrok. Bolesnici koji ne mogu jesti ne primaju boluse, a u onih starijih od 70 godina, kao i uz zatajivanje bubrega (kreatinin >170 µmol/L) dozu treba umanjiti na 0,3 j/kg. Doza se dalje prilagođuje prema rezultatima mjerenja glukoze u plazmi.

Intenziviranje startne inzulinog terapije

Njemačke smjernice kao prvi inzulin u šećernoj bolesti tipa 2 preporučuju boluse uz obroke, uz napomenu da za većinu bolesnika to neće biti dovoljno i da će trebati dodati bazalni inzulin. Uz bilo koju početnu inzulinu shemu: sami bolusi, samo bazalni ili dvije (uz doručak i večeru) doze predmiješanog inzulina, u prvoj se godini u većine bolesnika očekuje potreba za intenziviranjem inzulinog liječenja.^{3,4}

Intenziviranje terapije predmiješanim inzulinom. Poboljšanje glukoregulacije može se postići dodatkom dodatne doze bolusa uz preostali obrok³ ili

trima – prije svakog obroka – dozama predmiješanog inzulina s više brzodjelujuće komponente.⁵ Moguć je i prelazak na bazal-bolus liječenje, tada je racionalno ukupnu dnevnu dozu do tada davanog inzulina umanjiti za 20-30%: pola toga dati kao početnu dozu bazalnog, a pola podijeliti u početne doze uz obroke i dalje titrirati prema rezultatima samokontrole.

Intenziviranje terapije bazalnim inzulinom. Preporučuje se dodatak 6 j bolusa uz najveći obrok, dalje postupno dodavati boluse, doze titrirati prema vrijednostima glikemije prije sljedećeg obroka ili (večernju) prije spavanja. Intenzivnija samokontrola: mjerenje prije i dva sata poslije obroka ne pokazuje prednosti.⁶ Većina bolesnika ima značajnu rezistenciju na inzulin, pa je računanje ugljikohidrata kakvo se provodi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 otežano ili neprimjenjivo: ovi bolesnici trebaju veće doze. Manji dio bolesnika, uglavnom normalne tjelesne mase, ima normalnu osjetljivost na inzulin i u njih se može provesti isti pristup kao u tipa 1 (individualno određivanje bolusa prema količini ugljikohidrata i korektivnog čimbenika).

Intenziviranje terapije bolusima inzulina. Bazalni se inzulin dodaje prije spavanja u početnoj dozi od 0,2 j/kg ili 10 j, a titrira prema glikemiji natašte. Doze ne treba mijenjati iz dana u dan nego svakih tri ili pet dana uz individualno postavljenu ciljnu glikemiju natašte.

Humani inzulin ili analozi inzulina?

Humanim regularnim inzulinom i analogima brzog djelovanja postiže se usporediva glukoregulacija procijenjena prema HbA_{1c}, s tendencijom manjih skokova glikemije i manje hipoglikemija između obroka uz analoge.^{7,8} Novija ispitivanja upućuju ipak, na prednosti analoga.⁹ Većina novijih ispitivanja koja uspoređuju različite inzulinog sheme u šećernoj bolesti tipa 2, uključivo i sva ovdje citirana²⁻⁶, rađena je samo s analogima inzulina, nema usporedbe s humanim inzulinom.

Kontinuirana potkožna infuzija inzulina („inzulinska crpka“)

Ne postigne li se konvencionalnim bazal-bolus liječenjem inzulinom (multiplim injekcijama) ciljnu glukoregulaciju, opcija je kontinuirana potkožna infuzija inzulina – crpka. Starija ispitivanja nisu pokazivala velike prednosti ovog načina liječenja šećerne bolesti tipa 2, novija pokazuju da se u izabranim bolesnika može postići dobra glukoregulacija s manje hipoglikemija.¹⁰

Zaključak

Bazal-bolus terapija je tek iznimno prva shema inzulinog liječenja u šećernoj bolesti tipa 2, uglavnom uz akutni komorbiditet ili u prijeoperacijskoj pripremi. U većini slučajeva ta se shema primjenjuje kada dotadašnja (samo bazalni, samo bolus ili dvije ili tri doze predmiješanoga) ne daje željenu glukoregulaciju. Zbog redovito naznačene rezistencije na inzulin otežano je, ili uopće nije provodivo računanje potrebne doze prema količini ugljikohidrata u obroku kao u šećernoj bolesti tipa 1.

LITERATURA

1. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103-17.
2. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34(2):256-61.
3. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1736-47.
4. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. The DURABILITY of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care.* 2011;34(2):249-55.
5. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrback JL. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther.* 2010;32(5):896-908.
6. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of two intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetic drugs: the STEP-Wise™ randomized study. *Endocr Pract.* 2011;17(5):727-36.
7. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4
8. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3
9. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Complications.* 2011;25(4):275-81.
10. Reznik Y. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) using an external insulin pump for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2010;36(6 Pt 1):415-21.

Croatian guidelines for treatment of diabetes mellitus type 2

SUMMARY *Croatian guidelines for the treatment of diabetes mellitus type 2 provide a general treatment approach that should be individualised in each case. The decision-making should take into account all comorbid conditions, psychological profile of the patient, and the time of development of diabetes type 2. One of the main parameters in patient follow-up is glycated haemoglobin (HbA1c). In addition to pharmacotherapy, the guidelines describe patient education, nutrition, exercise and self-monitoring of blood glucose. The workgroup of the Croatian Society for Diabetes and Metabolic Diseases used the German guidelines as a template for diabetes pharmacotherapy section of the Croatian guidelines, whereas parts on nutrition and exercise were developed according to the American and Canadian guidelines. Due to frequent new findings about the management of diabetes mellitus type 2, the guidelines are subject to changes and will be regularly updated in future*

KEY WORDS *blood glucose self-monitoring; diabetes mellitus, type 2; education; exercise; guidelines as topic; hypoglycemic agents; insulin; nutrition therapy*