Nuspojave antidijabetika prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Cvek, Josipa

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:335810

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Josipa Cvek

NUSPOJAVE ANTIDIJABETIKA PRIJAVLJENE HRVATSKOJ AGENCIJI ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE

Specijalistički rad



Zagreb, 2018.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, mr. pharm.

Specijalistički rad obranjen je dana 22. listopada 2018. godine na

Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

   Sveučilište u Zagrebu

   Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstv. sur.

   HALMED, Zagreb
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

   Sveučilište u Zagrebu

   Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 157 stranica teksta.

Predgovor

Istraživanje prikazano u ovom radu provedeno je u Hrvatskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-u) pod stručnim vodstvom dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce, mr. pharm.

Zahvaljujem se mentorici dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na predloženoj temi, ukazanom povjerenju i stručnim savjetima tijekom izrade rada.

Na susretljivosti i stručnoj pomoći zahvaljujem se kolegama: Katarini Vučić, Adriani Andrić, Ani Kontek, Mariji Škribulja, Katarini Gvozdanović, Margareti Bego, Sabini Uzeirbegović, Zrinki Šimundža-Perojević, Petru Masu.
Veliko hvala izv. prof. dr. sc. Peri Draganiću, dr. med. na svesrdnoj pomoći i upoznavanju s područjem potrošnje lijekova.

Mojoj obitelji neizmjerno hvala na razumijevanju i podršci.

Sažetak

Uvod. Šećerna bolest (ŠB) je kronična i progresivna bolest, zahvaća sve dobne skupine i u stalnom je porastu. Komplikacije dovode do trajnih invalidnosti, poskupljenja zdravstvene skrbi i preuranjene smrti. Upravo iz tih razloga rano otkrivanje i pravovremeno liječenje ŠB mogu donijeti velike uštede u zdravstvu kao i osigurati bolju kvalitetu života bolesnika. Zbog progresivnog tijeka ŠB monoterapija se obično proširuje na liječenje dvojnom ili trojnom kombinacijom antidijabetika kako bi se kroz dulji period održala zadovoljavajuća kontrola glikemije. Dodatno se mora posvetiti pažnja liječenju komorbiditeta, a nerijetko i već nastalih komplikacija, čime se povećava rizik od nuspojava i interakcija te negativno utječe na suradljivost pacijenta. S ciljem optimizacije terapije, liječenje oboljelih zahtijeva individualiziran pristup i kontinuiran nadzor svih čimbenika rizika.

Cilj istraživanja. Mogućnosti liječenja oboljelih posljednih su godina proširene dostupnošću novih antidijabetika čiji sigurnosni profil treba još dodatno razjasniti. Poznavanje nuspojava lijekova, osobito u pojedinih skupina bolesnika s posebnim rizicima, jedan je od osnovnih uvjeta za planiranje racionalne farmakoterapije. Stoga je cilj ovog rada prikazati karakteristike nuspojava antidijabetika (ATK skupina A10) prijavljenih Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) tijekom sedmogodišnjeg razdoblja (2010.–2016.) te ih usporediti s njihovom nacionalnom potrošnjom u istom periodu.

Materijal i metode. Nacionalne sigurnosne prijave pojedinačnih slučajeva nuspojava antidijabetika pretražene su u razdoblju od 01. siječnja 2010. do 31. prosinca 2016. god. pomoću programskog alata VigiLyze svjetske baze nuspojava VigiBase. Slučajevi nuspojava analizirani su do pete razine ATK-a s obzirom na učestalost prijavljivanja, dob i spol bolesnika, pripadnost nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i ozbiljnost nuspojave. Dodatno su razmatrane prijave nuspojava za koje je prijavitelj naznačio da su potencijalno posljedica interakcije lijekova u istodobnoj primjeni, a pritom je korišten interakcijski program Micromedex. Također je dan pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih za pojedine antidijabetike u navedenom razdoblju prema podacima iz godišnjih Izvješća o nuspojavama lijekova i arhivi Pisama zdravstvenim radnicima na mrežnim stranicama HALMED-a.

Istraživanje kretanja nacionalne potrošnje antidijabetika u istom razdoblju provedeno je na temelju rutinski prikupljenih podataka HALMED-a iz javnih i bolničkih ljekarni o broju izdanih originalnih pakiranja pojedinog lijeka. Podaci o potrošnji iskazani su brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/TSD) i financijski u kunama (kn), te su uspoređeni s važećim hrvatskim terapijskim smjernicama.

Rezultati. U ispitivanom razdoblju zabilježeno je 620 prijava sumnji na nuspojave antidijabetika, od čega je 130 ozbiljnih prijava. Uočeni porast prijavljivanja nuspojava antidijabetika može se povezati s nekoliko farmakoepidemioloških pokazatelja, od kojih su najznačajniji porast prevalencije bolesti i posljedično kontinuirani rast ukupne potrošnje antidijabetika (osobito novih kombinacija oralnih antidijabetika). Najzastupljeniji su očekivani probavni poremećaji (27,8 %), a sporadično se bilježe i neke rijetke nuspojave, primjerice laktacidoza (metformin), trombocitopenija (repaglinid), dijabetička ketoacidoza (empagliflozin), pankreatitis (linagliptin, liraglutid, metformin/sitagliptin, metformin/vildagliptin), karcinom gušterače (linagliptin, metformin/vildagliptin) i karcinom mokraćnog mjehura (pioglitazon). Najveći broj slučajeva nuspojava antidijabetika očekivano se bilježi u starijoj populaciji (≥ 65 godina) zbog prisutnih komorbiditeta, politerapije i općenito više prevalencije pretežite ŠBT2. Nešto više nuspojava antidijabetika zabilježeno je u bolesnica (56,6 %) što se pripisuje općenitom obrascu raspodjele učestalosti nuspojava lijekova prema spolu pacijenta. Usklađenost propisivanja antidijabetika s hrvatskim terapijskim smjernicama najviše se uočava iz podataka o potrošnji metformina, derivata sulfonilureja i inzulinskih pripravaka, što se odražava i na isto kretanje broja prijava njihovih nuspojava (primjerice, metformin je kao prva linija liječenja ŠBT2 kroz cijelo razdoblje stabilno na prvom mjestu u potrošnji i prijavama nuspojava antidijabetika). Sigurnost primjene lijekova novog mehanizma djelovanja intenzivno se prati pa je i povećano prijavljivanje nuspojava unatoč manjoj potrošnji od standardnih antidijabetika. Za novije antidijabetike razmatran je i velik broj sigurnosnih signala proizašlih iz spontanih prijava nuspojava, od kojih su neki doveli do izmjena u informacijama o lijeku (pioglitazon i karcinom mokraćnog mjehura, vildagliptin i mialgija, SGLT2 inhibitori i dijabetička ketoacidoza) ili povlačenja lijeka s tržišta (roziglitazon i kardiovaskularni rizik). U prijavljenim slučajevima potencijalno uzrokovanim interakcijama lijekova kao najučestalija reakcija prepoznata je hipoglikemija bilo zbog aditivnog učinka kombiniranih antidijabetika ili istodobne primjene s lijekovima u terapiji komorbiditeta (većinom s ramiprilom).

Zaključak. Racionalna farmakoterapija i dobro poznavanje sigurnosnog profila antidijabetika ključni su za unaprjeđenje zdravstvene skrbi osoba sa šećernom bolešću. U ovom opservacijskom istraživanju kretanja potrošnje i prijavljivanja nuspojava antidijabetika moguće je prepoznati glavne obrasce propisivanja te potencijalne rizike primjene antidijabetika. Poznavanjem nuspojava antidijabetika u znatnoj se mjeri mogu spriječiti neželjeni učinci i poboljšati ishodi liječenja bolesnika.

Summary

Background. Diabetes mellitus (DM) is a chronic and progressive metabolic disorder affecting all age groups at epidemic levels worldwide. The complications of DM are the main cause of patient disability, while also leading to an increase in health care costs and premature death. It is therefore important to provide early diagnosis and timely treatment of DM and, in doing so, contribute to achieving significant savings in health care costs and improved quality of life for the patients. Due to the progressive natural course of the disease, in order to maintain glycaemic control over a longer period of time, the monotherapy for DM is commonly intensified by introducing a combination of two or three antidiabetics. Furthermore, treatment of comorbidities and complications is frequently needed which increases the risk of drug use side effects and interactions, and may negatively affects the patient adherence. In order to optimize the therapy for DM, an individualized approach with continuous monitoring of all possible risk factors should be applied in the treatment of DM patients.

Objectives. The pharmacotherapeutic options for treating DM have recently been expanded thanks to the emergence of new antidiabetics. However, the safety profiles of such drugs have not been established yet and are subject to additional monitoring. Awareness of possible adverse drug reactions (ADRs), in particular with regard to different groups of patients with special risks, is one of the basic preconditions for planning rational pharmacotherapy. The main objective of this study was therefore to present the characteristics of ADRs of antidiabetic drugs (ATC group A10) reported to the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) during a seven-year period (from 2010 to 2016) and to compare the observed ADRs with related drug utilization rates recorded in the same period at the national level.

Material and Methods. For the purposes of this study, antidiabetic drug related Individual Case Safety Reports (ICSRs), submitted in the period from January 1, 2010 to December 31, 2016, were searched using VigiLyze, a tool that allows overview and analysis of national data from the global ICSR database - VigiBase. The reported ADRs were analysed up to the fifth level of ATC system in respect of frequency of reporting, age and sex of the patient, system organ class into which the relevant ADR is classified, and the seriousness of the same. The ADRs indicated by reporting person as potentially caused by drug interactions were also included in the analysis, for which purpose the Micromedex interaction application was used. The paper also provide a review of the most important safety-related regulatory measures, implemented within the observed period for particular antidiabetic drug, according to the

data from Annual ADR Reports prepared by HALMED and the archive of Direct Healthcare Professional Communication letters available on HALMED's website.

The national antidiabetic drug utilization trends recorded in the same period were analyzed on the basis of the data that HALMED routinely collects from public and hospital pharmacies concerning the number of original packaging dispensed for individual drug. The antidiabetic drug utilization data, expressed in the number of defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DDD/TID) and financially in kunas (HRK), were compared with current Croatian therapeutic guidelines.

Results. In the observed period, 620 suspected antidiabetic drug related ADRs were reported, of which 130 serious ones. The observed increase in the number of ADR reports can be ascribed to several pharmacoepidemiological indicators. The most significant among such indicators are the increasing prevalence of the disease and the consequent continuous increase in total antidiabetic drug utilization rates (in particular with regard to the new combinations of oral antidiabetics). The most commonly reported ADRs were gastrointestinal disorders (27.8 %) while some rare and serious ADRs, such as lactacidosis (metformin), thrombocytopenia (repaglinid), diabetic ketoacidosis (empagliflozin), pancreatitis (linagliptin, liraglutide, metformin/sitagliptin, metformin/vildagliptin), pancreatic cancer (linagliptin, metformin/vildagliptin) and urinary bladder cancer (pioglitazone), were recorded in sporadic cases. Most ADRs were reported in the elderly (aged 65 and above), which was expected considering the frequent presence of comorbidities, polypharmacy and the greater prevalence of the predominant DMT2. Slightly more ADRs were recorded in female patients (56.6 %), following the general pattern of patient sex distribution of ADRs. Compliance with the Croatian therapeutic guidelines in prescribing antidiabetics was most evident from the data on the use of metformin, sulfonylureas and insulin preparations, and the related ADR reporting trends were analogous (e.g. metformin, as the first-line treatment choice for DMT2, steadily recorded the highest figures in terms of both utilization and ADR reporting). Despite their lower drug utilization, increased ADR reporting was noticed for antidiabetics with new mechanisms of action as they are medicines under additional safety monitoring. Based on the spontaneous ADR reports, a large number of safety signals in the observed period were identified for these new antidiabetics, some of which resulted in the modification of product information (pioglitazone and bladder cancer, vildagliptin and myalgia, SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis) or even withdrawal of the drug from the market (rosiglitazone and cardiovascular risk). Among the ADRs indicated in the reports as potentially caused by drug interactions, hypoglycemia was identified as the most frequently occurring adverse reaction due to either the additive effect of combined antidiabetic drugs or the concurrent use of antidiabetics with drugs in therapy of comorbidities (mostly ramipril).

Conclusion. Rational pharmacotherapy and in-depth understanding of the safety profiles of antidiabetics is crucial for improving the health care of patients suffering from DM. This observational study of trends in antidiabetic drug utilization and ADR reporting has helped identify the main patterns applied in prescribing antidiabetics and the potential safety risks associated with such drugs. Awareness of adverse reactions to antidiabetic drugs can significantly contribute to the prevention of unwanted effects and improvement of treatment outcomes.

Sadržaj

Popis kratica XI

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. KLASIFIKACIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI 3

1.1.1. Šećerna bolest tip 1 3

1.1.2. Šećerna bolest tip 2 4

1.1.3. Gestacijski dijabetes melitus 8

1.2. EPIDEMIOLOŠKI PODACI O ŠEĆERNOJ BOLESTI 10

1.2.1. Epidemiologija šećerne bolesti u svijetu 10

1.2.2. Epidemiologija šećerne bolesti u Europi 15

1.2.3. Epidemiologija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj 18

1.3. DIJAGNOSTICIRANJE ŠEĆERNE BOLESTI 22

1.4. POSLJEDICE ŠEĆERNE BOLESTI I PRIDRUŽENA STANJA 27

1.4.1. Akutne komplikacije šećerne bolesti 27

1.4.2. Kronične komplikacije i komorbiditeti u šećernoj bolesti 28

1.5. PREVENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI I KOMPLIKACIJA 35

1.5.1. Prevencija prehranom 36

1.5.2. Prevencija tjelesnom aktivnošću 38

1.5.3. Liječenje pretilosti 41

1.5.4. Edukacija i samopraćenje 43

1.6. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI 45

1.6.1. Liječenje šećerne bolesti tipa 1 45

1.6.2. Liječenje šećerne bolesti tipa 2 46

1.6.2.1. Neinzulinski antidijabetici 48

1.6.2.2. Inzulinski pripravci u liječenju šećerne bolesti tipa 2 56

1.6.2.3. Farmakološki pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2 63

1.7. TROŠKOVI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI 65

1.7.1. Troškovi šećerne bolesti u svijetu i Europi 65

1.7.2. Troškovi šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj 66

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 70

3. MATERIJAL I METODE 71

3.1. Pretraživanje literature 71

3.2. Farmakovigilancijski sustav i pregled podataka o nuspojavama antidijabetika 72

3.3. ATK/DDD sustav i pregled podataka o potrošnji antidijabetika 76

4. REZULTATI I RASPRAVA 80
4.1. PRIKAZ PRIJAVLJENIH NUSPOJAVA ANTIDIJABETIKA 80
4.1.1. Učestalost nuspojava 80
4.1.2. Dob i spol bolesnika 83
4.1.3. Nuspojave prema organskim sustavima 86
4.1.4. Ozbiljnost nuspojava 94
4.1.5. Nuspojave uzrokovane interakcijom lijekova u istodobnoj primjeni 100
4.1.6. Najvažnije sigurnosne regulatorne mjere poduzete u 2010. do 2016. godini 105
4.2. PRIKAZ KRETANJA POTROŠNJE ANTIDIJABETIKA 109
4.2.1. Potrošnja iskazana u DDD na 1000 stanovnika na dan (DDD/TSD) 109
4.2.2. Potrošnja iskazana financijski u hrvatskim kunama (kn) 115
4.3. USPOREDBA PRIJAVLJENIH NUSPOJAVA I POTROŠNJE ANTIDIJABETIKA 118
5. ZAKLJUČCI 121
6. LITERATURA 123
7. ŽIVOTOPIS 137
Privitak 139

Popis kratica

ACCORD studija – *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial*

ADA – Američko dijabetičko društvo (*American Diabetes Association*)

AGE – završni produkti uznapredovale glikacije (*advanced glycation end products*)

ATK – Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

BIS – međunarodno prihvaćeni obrazac za prijavu/praćenje bolesnika sa šećernom bolešću (*Basic Information Sheet*)

BMI – indeks tjelesne mase (*body mass index*)

CANVAS studija – *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*

DDD/TSD – definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan

DPP-4 – dipeptidil peptidaza-4

EASD – Europsko udruženje za istraživanje dijabetesa (*European Association for the Study of Diabetes*)

EEA – Europski gospodarski prostor (*European Economic Area*)

eGFR – procijenjena brzina glomerulske filtracije (*estimated glomerular filtration rate*)

EMA – Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*)

EudraVigilance – Europska baza podataka prijava sumnji na nuspojave lijekova odobrenih u Europskom gospodarskom prostoru (*European Union Drug Regulating Authorities pharmacoVigilance*)

FPG – glukoza u plazmi natašte (*fasting plasma glucose*)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GIP – o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* / *gastric inhibitory peptide*)

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

GLUT4 – prijenosnik glukoze tip 4 (*glucose transporter type 4*)

GUP – koncentracija glukoze [mmol/L] u venskoj plazmi

HAPO – studija o hiperglikemiji i neželjenim ishodima tijekom trudnoće (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study*)

HbA1c – glikirani hemoglobin A

HDDBM-HLZ – Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora

HDL – lipoprotein velike gustoće (*high density lipoprotein*)

HLA – humani leukocitni antigen (*human leukocyte antigen*)

hPL – humani placentalni laktogen

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ICH – Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu primjenu (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)

IDF – Međunarodna dijabetička federacija (*International Diabetes Federation*)

IFG – oštećena glikemija natašte (*impaired fasting glycaemia*)

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (*insulin-like growth factor-1*)

IGT – oštećena tolerancija glukoze (*impaired glucose tolerance*)

IL-6 – interleukin-6

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KV – kardiovaskularno (srčano-žilno)

LADA – latentna autoimuna šećerna bolest u odraslih (*latent autoimmune diabetes in adults*)

LDL – lipoprotein male gustoće (*low density lipoprotein*)

MedDRA – Medicinski rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

MKB-10 – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

MODY – adultni dijabetes mladih (*maturity onset diabetes of the young*)

NYHA – *New York Heart Association* klasifikacija funkcionalnog stadija zatajenja srca prema ograničenju i težini tegoba tijekom uobičajenih aktivnosti

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (*oral glucose tolerance test*)

PAI-1 – inhibitor aktivacije plazminogena 1 (*plasminogen activation inhibitor-1*)

PPARγ – receptor gama aktiviran peroksizomskim proliferatorom (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*)

PROactive studija – *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events*

SGLT2 – suprijenosnik natrija i glukoze 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*)

SOC – klasifikacija organskih sustava (*System Organ Class*)

SPC – Sažetak opisa svojstava lijeka (*Summary of Product Characteristics*)

SU – sulfonilureje

ŠBT1(2) – šećerna bolest tip 1 (tip 2)

TNF-α – tumor nekrotizirajući faktor alfa (*tumor necrosis factor-α*)

UKPDS studija – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*)

WHO-NIPH – Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije u Oslu za metodologiju obrade podataka o potrošnji lijekova (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health*)

WHO-UMC – Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije u Uppsali za međunarodno praćenje lijekova (*WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring - The Uppsala Monitoring Centre*)

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Šećerna bolest (ŠB) ili dijabetes melitus (grč. διαβήτης: protjecanje i lat. mellitus: medni, op. prema uočavanju simptoma bolesti kroz povijest: obilno mokrenje "slatkog" urina) metabolička je bolest koju obilježava povišena koncentracija glukoze u krvi (hiperglikemija) zbog nedostatnog lučenja inzulina iz gušterače ili neosjetljivosti (rezistencije) perifernih organa na djelovanje inzulina, s posljedičnim poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina (1).

Inzulin je ključni anabolički hormon gušterače koji djelovanjem na inzulinske receptore smanjuje razinu glukoze u krvi: (1) pokretanjem premještanja prijenosnika glukoze GLUT4 iz citoplazme na staničnu membranu čime se povećava unos glukoze u stanice mišićnog i masnog tkiva; (2) poticanjem sinteze glikogena, lipida i proteina te skladištenja glikogena i lipida u mišićima, jetri i masnom tkivu; (3) smanjenjem razgradnje glikogena (glikogenolize) i posljedično stvaranja glukoze te njenog oslobađanja iz jetre i (4) smanjenjem razgradnje lipida (lipolize) i proteina. Lučenje inzulina iz β-stanica Langerhansovih otočića gušterače stimulirano je povišenjem glukoze u krvi, hormonima kao što je glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), stimulacijom živčanog sustava putem vagusa te drugim čimbenicima sekrecije (2, 3). Pored opisanih učinaka, inzulin sudjeluje u metabolizmu spolnih hormona, diferencijaciji stanica, antiaterogenim procesima u endotelnim stanicama krvnih žila, aktivaciji kardiovaskularnog sustava i simpatičkog živčanog sustava. Upravo iz takvih različitih učinaka inzulina proizlazi heterogenost kliničkih manifestacija njegovog nedostatka ili pak neodgovarajućeg djelovanja na iskorištenje glukoze (4).

Hiperglikemija kao osnovni simptom ŠB uzrokuje osmotski povećano izlučivanje glukoze mokraćom (glukozurija), zbog čega bolesnici često i obilno mokre (poliurija), žedni su i piju velike količine vode (polidipsija). Gubitak vode (dehidracija) može uzrokovati ortostatsku hipotenziju i ubrzan rad srca. Bolesnici osjećaju opću slabost, a često im je povećan apetit pa jedu neumjereno (polifagija). Kao posljedica dugotrajne i neodgovarajuće liječene bolesti mogu se razviti kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva (5).

Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti (ŠBT1) imaju izraženije kliničke simptome hiperglikemije pa se doima da je nastanak bolesti iznenadan. Izražena je i dijabetička ketoacidoza kao akutna komplikacija neregulirane hiperglikemije. Naime, zbog pomanjkanja inzulina stanice ne mogu koristiti glukozu za svoj uobičajeni put metabolizma te "gladuju". U jetri se aktivira zaštitni mehanizam kojim se masne kiseline oksidiraju do ketonskih tijela kao zamjenskih izvora energije. Udruženi s hiperglikemijom ovi kiseli produkti metabolizma masti nakupljaju se u krvi i uzrokuju metaboličku acidozu, koja se u

uznapredovalom stadiju očituje komom i smrću (6). Iako uzrok nastanka ŠBT1 nije poznat, niz istraživanja upućuje na doprinos spleta nasljedne sklonosti i vanjskih faktora (prehrana, virusi, stres) (7).
Uz genetsku predispoziciju, pretilost se smatra glavnim uzrokom šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2). Bolesnici su češće asimptomatski jer se bolest razvija postupno i može biti prikrivena godinama. Obično se slučajno otkriva tijekom medicinske obrade pridruženih stanja. Ponekad su, nažalost, istovremeno s dijagnosticiranjem ŠBT2 razvijene i njene kronične komplikacije. Nerijetko su u oboljelih početni simptomi zapravo odraz neliječenja šećerne bolesti koja je već duže prisutna (5).
Stanje hiperglikemije koje se privremeno javlja u trudnoći, ali s vrijednostima glukoze nižim od onih za dijagnozu šećerne bolesti (tipa 1 ili 2), metabolički je poremećaj naziva gestacijski dijabetes melitus (GDM). Ostali, rjeđi oblici ŠB mogu nastati zbog bolesti gušterače (npr. cistična fibroza, pankreatitis, hemokromatoza), genetskog oštećenja funkcije β-stanica (npr. adultni dijabetes mladih ili MODY), endokrinih poremećaja (npr. Cushingov sindrom, akromegalija) ili mogu biti izazvani lijekovima kao što su kortikosteroidi, hormon rasta, inhibitori proteaze, neselektivni β-blokatori, statini i dr. (3, 8).

Šećerna bolest je kronična i obično progresivna bolest, zahvaća sve dobne skupine i u stalnom je porastu. Komplikacije dovode do trajnih invalidnosti, poskupljenja zdravstvene skrbi i preuranjene smrti, što uz porast broja oboljelih postaje svjetski zdravstveni problem. Osobe sa ŠB imaju dva do tri puta veću smrtnost u odnosu na zdravu populaciju, što je u više od 50 % oboljelih uzrokovano kardiovaskularnim komplikacijama (9). Upravo iz tih razloga rano otkrivanje ŠB, pravovremeno liječenje i odgađanje kroničnih komplikacija mogu donijeti velike uštede i u konačnici osigurati bolju kvalitetu života bolesnika. U farmakoterapiji ŠB na raspolaganju je velik broj lijekova različitog mehanizma djelovanja, a uz regulaciju glikemije potrebno je liječiti i često prisutna pridružena stanja. Politerapija povećava rizik od nuspojava i interakcija pa je uz individualiziran pristup liječenju oboljelih neophodno poznavanje sigurnosnog profila pojedine skupine antidijabetika.

1.1. KLASIFIKACIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI

1.1.1. Šećerna bolest tip 1

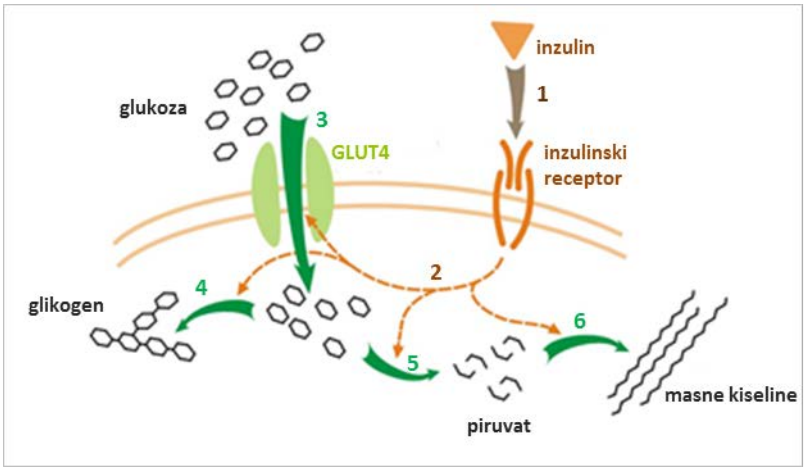
ŠBT1 pojavljuje se zbog autoimunog razaranja β-stanica Langerhansovih otočića gušterače, vjerojatno potaknutog okolišnim čimbenicima u genetski osjetljivih osoba, što dovodi do insuficijencije i potpunog prestanka lučenja inzulina. Sklonost pojavi bolesti određuju geni HLA (*Human Leukocyte Antigen*) iz sustava glavnih antigena tkivne snošljivosti u ljudi te geni koji reguliraju lučenje i stvaranje inzulina. Pokretači te bolesti mogu biti i neki virusi (retrovirusi, Epstein-Barrov virus i dr.), a način prehrane (β-kazein iz kravljega mlijeka, visoka koncentracija nitrita u vodi za piće, nedostatak vitamina D i dr.) može povećati rizik od obolijevanja. ŠBT1 većinom nastaje u djetinjstvu i mlađoj odrasloj dobi i do nedavno je bio najčešći oblik otkriven prije 30. godine (stoga je ranije zvan juvenilni tip), ali se može javiti i u odraslih (tzv. latentna autoimuna šećerna bolest u odraslih ili LADA) (10). Na tip 1 otpada otprilike 10 % svih slučajeva ŠB (11).

U patogenezu autoimunog razaranja β-stanica uključen je niz složenih interakcija između gena odgovornih za sklonost ŠB, autoantigena (proteina β-stanica) i okolišnih čimbenika. Geni sklonosti šećernoj bolesti češći su u stanovitim populacijama i objašnjavaju veću prevalenciju tipa 1 u nekim etničkim skupinama (npr. u Skandinavaca). U glavnini, bolest je češća u manje sunčanim krajevima i moguća je pretpostavka da dio uloge u njenom nastanku ima nedostatak vitamina D. Tu pretpostavku podupire češće sezonsko javljanje bolesti tijekom zimskih mjeseci, kada je manje sunčevog svjetla, sezonski niža koncentracija vitamina D u krvi, ali i veća izloženost virusima. Određenu ulogu ima i prehrana. Povećani rizik ŠBT1 povezuje se s kratkim trajanjem dojenja i ranim izlaganjem proteinima kravljeg mlijeka. Također, prerano (< 4. mjeseca) i prekasno (> 7. mjeseca) uvođenje glutena i žitarica u dojenačku prehranu povećava stvaranje autoprotutijela na stanice Langerhansovih otočića gušterače. Patogenetski mehanizmi ovih pojava nisu jasni (12).

Doima se da bolest nastupa naglo, ali istraživanja su pokazala da je prisutna neko vrijeme prije pojave prvih simptoma. To je vrijeme koje je potrebno da se aktivira stvaranje protutijela i pokrene upala. Autoimuno razaranje β-stanica napreduje mjesecima i godinama ispod praga kliničke pojavnosti, sve dok se njihov broj toliko ne smanji da razina inzulina postaje nedovoljna za kontrolu glikemije (13). To stanje individualno traje sve do pojave pojačanog žeđanja, pojačanog mokrenja, sve veće dehidracije i uočljivijeg mršavljenja te izrazitog poremećaja općeg stanja. Ono se ubrzo popravlja nakon nadoknade tekućine i inzulina što je tek početak liječenja koje postaje normalnom sastavnicom života oboljele osobe.

1.1.2. Šećerna bolest tip 2

ŠBT2 obilježena je neosjetljivošću inzulinskih receptora u membrani stanica perifernih tkiva (skeletni mišići, srčani mišić i masno tkivo) na vezanje inzulina. Posljedično tome, izostaje aktivacija unutarstaničnih signalnih puteva kojima inzulin ostvaruje svoje učinke, uključujući i ulazak glukoze u stanicu pomoću membranskih prijenosnika ovisnih o inzulinu (GLUT4) (Slika 1). Taj poremećaj se naziva inzulinska rezistencija i temeljna je okosnica razvoja ŠBT2. Uslijed inzulinske rezistencije kompenzacijski se luče veće količine inzulina iz gušterače tako da je u početku razvoja bolesti razina inzulina visoka (stanje kompenzatorne hiperinzulinemije). Time se trenutno rješava problem suviška glukoze u krvi, a nastalo stanje održivo je neko vrijeme što je individualno za svakog pacijenta. Kako je i dalje prisutna periferna rezistencija prema inzulinu kompenzacijski procesi se nastavljaju, gušterača se s vremenom iscrpljuje i lučenje inzulina smanjuje. S obzirom da su najveće potrebe za inzulinom nakon obroka, najprije se javlja smanjeno podnošenje glukoze postprandijalno što se očituje prekomjernim porastom razine glukoze u krvi nakon obroka, a kasnije zbog nedostatka inzulina počinje i povećano stvaranje i otpuštanje glukoze iz jetre što dovodi i do porasta glikemije natašte. Zbog oštećene sekretorne funkcije β-stanica razina inzulina nedovoljna je za uspostavljanje normoglikemije i u konačnici nastaje trajna hiperglikemija (4).



SLIKA 1 Prijenos inzulinskog signala u stanični odgovor

Vezanjem inzulina za receptor stanične membrane (1) aktivira se kaskada signalnih puteva (2) uzrokujući pomak intracelularnih vezikula s prijenosnikom glukoze tip 4 (GLUT4), njihovu fuziju sa staničnom membranom i ulazak glukoze u stanicu (3) te zatim sintezu glikogena (4), glikolizu (5) i sintezu masnih kiselina (6).

Osim β-stanične disfunkcije prisutna je i α-stanična disfunkcija, odnosno u ŠBT2 izostaje odgovarajuća supresija lučenja glukagona uz posljedično povećano stvaranje glukoze u jetri. Također je poremećeno lučenje ili djelovanje inkretina (npr. GLP-1), crijevnih hormona koji se luče u prisutnosti hrane u probavnom sustavu. Vezanjem na receptorska mjesta na α- i β-stanicama gušterače i stanicama drugih tkiva inkretini uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri (14). Nadalje, u proksimalnim tubulima bubrega osoba sa ŠBT2 povećana je ekspresija suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), čime se povećava bubrežna reapsorpcija glukoze i tako pridonosi hiperglikemiji. Jedan od uzroka povećane ekspresije SGLT-proteina je i sama hiperglikemija (15). Ove promjene se uz inzulinsku rezistenciju postupno razvijaju godinama.

Inzulinska rezistencija dijelom može nastati zbog genetskih promjena na receptorskoj i postreceptorskoj razini signalnog puta inzulina, ali i uslijed stečenih čimbenika kao što su loša prehrana, tjelesna neaktivnost, starija životna dob i pušenje (16). Osim toga, regulacija osjetljivosti na inzulin (uključujući i prolaznu neosjetljivost) uobičajena je fiziološka prilagodba organizma na promjenjive metaboličke uvjete kao što su trudnoća, bolest te dnevne, sezonske i dobne fluktuacije unosa i potrošnje energije. Na genetsku sklonost za ovaj tip bolesti upućuje njezina veća učestalost u nekim etničkim skupinama (Američki Indijanci, Hispanoamerikanci i Azijati) i u rodbine bolesnika.

S inzulinskom rezistencijom visoko korelira abdominalna pretilost, odnosno masno tkivo nakupljeno unutar trbušne šupljine (visceralno). U odnosu na potkožno, visceralno masno tkivo metabolički je aktivniji organ s utjecajem na energijsku homeostazu, inzulinsku osjetljivost, metabolizam lipida i upalni odgovor (4, 17). Čine ga veliki adipociti neosjetljivi na inzulinom posredovanu inhibiciju lipaze. Stoga se u visceralnim adipocitima odvija ubrzana lipoliza te u cirkulaciju oslobađa velika količina slobodnih (nesterificiranih) masnih kiselina (SMK), koje na razini tkiva djeluju suprotno inzulinu: (1) ometaju unos glukoze u mišiće blokirajući signalne puteve inzulina čime je smanjena ekspresija gena za GLUT4 i pomak vezikula koje sadržavaju GLUT4 do stanične membrane; (2) u mišićima i jetri sprječavaju ugradnju glukoze u glikogen; (3) u jetri stimuliraju glukoneogenezu te oslobađanje glukoze iz jetre. Također, povišena razina SMK, uz kompenzatorno povišenu razinu inzulina u krvi, u jetri stimulira sintezu triglicerida i njihovu sekreciju u cirkulaciju. Podlogu ovih mehanizama vjerojatno čini fiziološka kompeticija između iskorištavanja glukoze i lipida kao izvora stanične energije, a posljedica je njihova istovremeno povišena razina u plazmi (18, 19). Fiziološki normalna energijska ravnoteža podrazumijeva recipročan odnos između razine glukoze i SMK u plazmi. Tako je u stanju gladovanja razina glukoze niska, dok je uslijed oslobađanja iz masnog tkiva povišena razina SMK koje kao zamjenski energijski supstrat inhibiraju unos glukoze u mišićne stanice štedeći glukozu za stanice mozga. U stanju sitosti raste razina

glukoze i posljedično inzulina, a smanjuje se razina SMK zbog inzulinom posredovane inhibicije lipolize. Ovaj recipročan odnos glukoze i SMK izgubljen je kod visceralne pretilosti. Zbog prekomjernog unosa hrane i nedostatka fizičke aktivnosti remeti se energijska ravnoteža, a stanice su izložene suvišku energijskih supstrata. Povećava se unutarstanična koncentracija glukoze i SMK čija razgradnja opterećuje lanac prijenosa elektrona, uz povećano stvaranje slobodnih radikala i posljedično oštećenje stanice (stanje glukolipotoksičnosti). Smatra se da je inzulinska rezistencija obrambeni mehanizam koji štiti kritična tkiva, poput srčanog mišića, od glukolipotoksičnosti (20, 21). Naime, mišićno i masno tkivo eksprimiraju inzulinom regulirani prijenosnik glukoze GLUT4 te razvojem inzulinske rezistencije ograničavaju ulazak glukoze i moguće stanično oštećenje. Nastojeći prevladati inzulinsku rezistenciju, kompenzatorna hiperinzulinemija zapravo pogoduje metaboličkom stresu stanice. Zbog prisustva prijenosnika glukoze GLUT2 koji brzo uravnotežuje ekstracelularnu i intracelularnu glukozu neovisno o inzulinu, β-stanice nemaju mogućnost obrane od glukolipotoksičnosti te nastali oksidativni stres uzrokuje njihovu disfunkciju. Uslijed dugotrajne izloženosti ovim toksičnim učincima postupno se smanjuje endogeno lučenje inzulina (19, 22).

Neuravnotežene vrijednosti lipida u krvi u konačnici rezultiraju vaskularnom upalom i aterosklerotskim plakom. Naime, porast razine triglicerida u krvi povezan je sa sniženjem razine zaštitnih lipoproteina visoke gustoće (HDL), uz posljedičnu pojavu povišenih lipoproteina niske gustoće (LDL) u obliku malih gustih LDL čestica (stanje aterogene dislipidemije). Ove se čestice dulje zadržavaju u krvotoku, lakše ulaze u stijenku arterija i podložnije su oksidaciji čime oštećuju endotel krvnih žila što je osnova njihove izrazite aterogenosti (23, 24).

U stanju povećane raspoloživosti energijskih supstrata u endotelnim je stanicama selektivno potisnut metabolički i protuupalni signalni put odgovoran za vazodilatacijsko i antiaterogeno djelovanje inzulina. Stoga prevladavaju učinci inzulina posredovani mitogenim i prokoagulantnim signalnim putem čime se smanjuje sinteza dušičnog oksida, ravnoteža u krvnim žilama pomiče se u korist vazokonstrikcije i oksidativnog stresa uz posljedični upalni proces stijenke krvnih žila (21). U opisanim uvjetima izmijenjene aktivacije signalne kaskade, kompenzatorna hiperinzulinemija pojačanim učinkom inzulina dodatno doprinosi nastanku ateroskleroze.

Učinak hiperinzulinemije odražava se i na drugim organima s održanom osjetljivošću na inzulin. Povišena razina inzulina uzrokuje u bubrezima retenciju soli (natrija) i vode. Time se povećava osjetljivost glatkih mišićnih stanica krvnih žila na presorne učinke noradrenalina, angiotenzina i opterećenje natrijem, što dovodi do povišenja arterijskog krvnog tlaka. Nadalje, hiperinzulinemija pojačava aktivnost simpatičkoga

živčanog sustava što također doprinosi porastu krvnog tlaka. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija prisutne su u oko 50 % osoba s hipertenzijom (4).

Ovim procesima pogoduju i različite molekule koje luči visceralno masno tkivo nazvane adipocitokini, a koje su povezane s regulacijom osjećaja gladi i osjetljivosti na inzulin, nastankom upalnih procesa i trombozom. U stanju visceralne pretilosti prekomjerno su eksprimirani proupalni citokini (PAI-1, TNF-α, IL-6, rezistin i angiotenzinogen), čija upalna aktivnost vodi do disfunkcije endotela krvnih žila i napredovanja arterijske hipertenzije (18, 25).

Abdominalna pretilost, dislipidemija, hipertenzija i hiperglikemija predstavljaju rizične čimbenike za razvoj kardiovaskularnih (KV) bolesti i ŠBT2. Skup ovih metaboličkih poremećaja, koji se učestalo pojavljuju zajedno, definiran je kao metabolički sindrom te se koristi u svrhu ranijeg otkrivanja visokorizičnih osoba, zdravstvenog osvješćivanja i prevencije komplikacija (18). Metabolički sindrom dijagnosticira se kada su prisutni povećan opseg struka, koji ukazuje na abdominalnu pretilost (specifično za etnicitet i spol; u Europljana ≥ 80 cm za žene i ≥ 94 cm za muškarce), te barem dva od sljedećih čimbenika: povišeni trigliceridi (≥ 1,7 mmol/L), sniženi HDL (< 1,0 mmol/L za muškarce i < 1,3 mmol/L za žene), povišen krvni tlak (sistolički ≥ 130 mmHg i/ili dijastolički ≥ 85 mmHg) ili povišena glukoza natašte (≥ 5,6 mmol/L), ili već postojeća farmakoterapija za ova stanja bez obzira na izmjerene vrijednosti (26). Osobe s metaboličkim sindromom imaju dva do tri puta veću vjerojatnost doživljenja srčanog infarkta ili moždanog udara i pet puta veću vjerojatnost za razvoj ŠBT2. S ciljem smanjenja učestalosti metaboličkog sindroma donijete su razne smjernice, osnova kojih je promjena nezdravog načina života (27).

Od ŠBT2 boluje oko 90 % ukupnoga broja bolesnika sa šećernom bolešću. Pretežito se javlja u odraslih (otuda raniji naziv adultni tip), ali se zbog pandemije dječje pretilosti sve više javlja i u dječjoj dobi (28). Stoga je Međunarodna dijabetička federacija (IDF) 2007. god. izdala definiciju metaboličkog sindroma u djece i adolescenata (za dobne skupine 6–9, 10–15 i ≥ 16 godina), s naglaskom na abdominalnu pretilost kao glavnu poveznicu s kasnijim nastankom ŠBT2 i KV bolesti (29). U osoba s metaboličkim sindromom i poremećajem tolerancije glukoze primarne nefarmakološke mjere uključuju promjenu prehrambenih navika i povećanje tjelesne aktivnosti s ciljem smanjenja tjelesne težine. Dokazano je da i umjereni gubitak kilograma smanjuje razinu SMK i omogućuje učinkovitije djelovanje endogenog inzulina (19, 23).

Kod dijagnosticirane ŠBT2, uz prilagodbu životnih navika, primjenjuje se farmakoterapija neinzulinskim antidijabeticima. Zbog gubitka funkcije β-stanica u patogenezi ŠBT2, u uznapredovalom stadiju bolesti obično je potrebno uvesti i inzulinsku terapiju (14). Dodatno je potrebno modificirati ostale rizične čimbenike za KV bolesti (primjenom antihipertenziva, hipolipemika, antitrombotika i dr.) (24).

Iako postoje određena preklapanja dobnih skupina i terapijskih pristupa između šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2, one se razlikuju po kombinaciji niza osobina kao što je prikazano u Tablici 1.

TABLICA 1 Glavna obilježja najčešćih oblika šećerne bolesti

OBILJEŽJE	TIP 1	TIP 2
Dob pri nastupu	Većinom < 30 god.	Većinom > 30 god.
Prateća pretilost	Ne	Vrlo često
Sklonost ketoacidozi čija kontrola zahtijeva davanje inzulina	Da	Iznimno, u stresnim uvjetima (pr. akutni infarkt miokarda)
Endogeni inzulin u plazmi	Krajnje nizak ili nemjerljiv	Varijabilan: nizak, uredan ili povišen, ovisno o stupnju rezistencije i defektu lučenja
Veza sa specifičnim HLA–D antigenima	Da	Ne
Protutijela na Langerhansove otočiće pri dijagnozi	Da	Ne
Sklonosti komplikacijama (retino-, nefro-, neuropatija, ateroskleroza)	Da	Da
Hiperglikemija se popravlja na neinzulinske antidijabetike	Ne	Da, spočetka u većine

HLA = humani leukocitni antigen; prilagođeno prema (30).

1.1.3. Gestacijski dijabetes melitus

Normalne vrijednosti glukoze u krvi majke tijekom trudnoće jedan su od osnovnih preduvjeta za zdrav razvoj ploda i trudnoću bez komplikacija. GDM obično je prolazno stanje intolerancije glukoze, prepoznato prvi puta tijekom trudnoće. Najčešće se javlja između 24. i 28. tjedna gestacije, kada je i preporučen probir provođenjem oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT). Čimbenici rizika za razvoj GDM su pretilost prije trudnoće, starija reproduktivna dob, ŠB u bliskih rođaka, prekomjerna porođajna težina dijeteta iz ranije trudnoće i pripadnost određenoj etničkoj skupini (npr. Hispanoamerikanke, Američke Indijanke, stanovnice Bliskog istoka, Južne Azije i Pacifičkog otočja). Neposredna opasnost za dijete nije tako velika kao u majke sa postojećom ŠBT1 ili ŠBT2, no ipak nekontrolirani GDM može imati nepovoljne posljedice za majku i dijete. Osim povećanog rizika od razvoja hipertenzivnih poremećaja tijekom trudnoće, makrosomije djeteta (porodne težine > 4500 g), češćeg operativnog načina dovršenja

trudnoće, hipoglikemije novorođenčeta, posljedice se mogu pojaviti i kasnije u životu (31, 32). Naime, GDM obično se povlači nakon poroda, ali žene s GDM-om u anamnezi imaju rizik od nastanka GDM-a u sljedećoj trudnoći te šećerne bolesti kasnije u životu. Djeca rođena iz trudnoća opterećenih GDM-om imaju veći rizik za razvoj ŠBT2 i pretilosti kasnije u životu nego djeca iz zdravih trudnoća (33, 34).

Promatrajući GDM i ŠBT2 te sličnosti s metaboličkim sindromom, uočavamo da svi dijele nekoliko zajedničkih osobina poput pozitivne obiteljske anamneze, starije životne dobi i povišenog indeksa tjelesne mase (35). Patofiziološka osnova GDM-a zapravo je slična onoj ŠBT2. Kao posljedica lučenja posebnih hormona u trudnoći smanjuje se osjetljivost na inzulin u perifernom tkivu majke kako bi se osiguralo više glukoze za fetalni razvoj. U normalnoj trudnoći inzulinska osjetljivost smanjuje se za 30–60 % u usporedbi s negravidnom ženom (36). Naime, posteljica tijekom trudnoće luči hormone koji imaju dijabetogeni učinak, čak i neke s dvojakim djelovanjem poput humanog korionskog gonadotropina koji do 20. tjedna ima proinzulinsko, a zatim protuinzulinsko djelovanje. Peptidni hormon stvoren u posteljici, humani placentalni laktogen (hPL), antagonist je inzulina koji slično hormonu rasta potiče lipolizu i povećava količinu slobodnih masnih kiselina, spremnih za prijenos fetusu. Koncentracija hPL-a povisuje se linearno u plazmi majke tijekom trudnoće, a vrhunac postiže u trećem tromjesečju trudnoće, dok odmah nakon uklanjanja posteljice nestaje. Te promjene koncentracije hPL-a za vrijeme trudnoće podudarne su s kretanjem inzulinske rezistencije u trudnoći. Na posljedice razvoja inzulinske rezistencije u trudnoći osjetljivije su pretile žene jer one svoju trudnoću započinju s većom inzulinskom rezistencijom u usporedbi s trudnicama urednog indeksa tjelesne mase prije trudnoće. Gestacijski dijabetes liječi se primjerenom prehranom i tjelovježbom, a ponekad zahtijeva i inzulinsko liječenje (37).

1.2. EPIDEMIOLOŠKI PODACI O ŠEĆERNOJ BOLESTI

Epidemiologija prati pojavu i rasprostranjenost bolesti ili događaja povezanih sa zdravljem u pojedinim populacijama, uključujući proučavanje čimbenika koji na to utječu, a dobivena saznanja koriste se u svrhu nadzora pojedine zdravstvene problematike. Najčešći epidemiološki pokazatelji su prevalencija i incidencija bolesti. Prevalencija je broj svih slučajeva pojedine bolesti kod određenog stanovništva u određenom periodu, odnosno ona mjeri trenutno stanje. Najčešće se izražava postotkom (%) ili stopom (npr. 53 oboljela na 100 000 stanovnika ili 53/100 000). Incidencija se temelji na učestalosti pojave novih, incidentnih slučajeva neke bolesti pa kažemo da incidencija mjeri promjenu stanja. Incidentni slučajevi bolesti dobivaju se praćenjem populacije koja može oboljeti od te bolesti tijekom određenog vremena. To je najčešće broj novooboljelih od neke bolesti u godini dana i obično se izračunava na 10 000 ili 100 000 stanovnika. Primjerice, incidencija 14 % ili 140/1000 znači da se od 1000 promatranih osoba u godinu dana razboljelo njih 140.

Epidemiološki karakter šećerne bolesti počeo se nazirati nakon industrijalizacije, progresivne modernizacije, poboljšanja stanovanja, poboljšanja sanitarnih čvorova i opskrbi vodom te razvojem antibiotika i cjepiva. Do kraja 19. i početka 20. stoljeća zarazne bolesti u danas razvijenim državama zauzimale su prioritet u sustavu javnog zdravstva. Navedeni razvoj industrije, infrastrukture i medicine dovodi do tzv. epidemiološke tranzicije, odnosno prijelaza sa zaraznih na kronične nezarazne bolesti kao primarnom brigom sustava javnog zdravstva, od kojih je jedna i šećerna bolest (38).

1.2.1. Epidemiologija šećerne bolesti u svijetu

Šećerna bolest ubraja se u najznačajnije javnozdravstvene probleme suvremenog društva s uzlaznim trendom u broju oboljelih, osobito u zemljama u razvoju. Danas je u svijetu više od 400 milijuna oboljelih što je oko četiri puta više u odnosu na 1980. godinu (108 milijuna), a kao glavni razlozi ističu se rast i starenje populacije uz sve veći broj preuhranjenih. Prema zadnjim podacima iz 2014. godine, svaka treća osoba starija od 18 godina ima prekomjernu tjelesnu težinu, a svaka deseta je pretila (5). Postoji više razloga za ovu pojavu, a najznačajniji je promjena načina života koju obilježava veći unos visokokalorične hrane i smanjena tjelesna aktivnost. Iako je prevalencija ŠB najviša u starijoj dobi (65–79 godina), njome su u najvećem udjelu (oko 77 %) pogođene osobe radne dobi (20–64 godina) čime je smanjena njihova produktivnost te usporen nacionalni gospodarski rast u cjelini. Postoje izrazite varijacije između i unutar pojedinih zemalja i svjetskih populacija. Oko 80 % oboljelih živi u zemljama s niskim i srednje visokim dohotkom. Također je više oboljelih u urbanim područjima (oko 67 %) nego kod ruralnog stanovništva.

Regije s najvećom dobno-standardiziranom, komparativnom prevalencijom šećerne bolesti 2017. godine uključuju zemlje Sjeverne Amerike i Kariba (11 %), Bliskog istoka i Sjeverne Afrike (10,8 %), Jugoistočne Azije (10,1 %) i Zapadnog Pacifika (8,6 %). Najnižu prevalenciju bilježi Afrička regija (4,4 %) što se može objasniti većim udjelom ruralnog i pothranjenog stanovništva te visokom stopom zaraznih bolesti. Zemlje s najvećim brojem oboljelih u dobi od 20 do 79 godina jesu Kina (oko 110 milijuna osoba), Indija i Sjedinjene Američke Države (SAD). Međunarodna dijabetička federacija (IDF) predviđa da će u slijedećih 25 do 30 godina broj oboljelih u svijetu premašiti 600 milijuna, odnosno ŠB imat će svaka deseta osoba (9, 39). Ne poštujući državne granice ni slojeve društva ŠB postala je pandemijom modernog doba, a troškovi njenog liječenja veliko su opterećenje za zdravstvene proračune zemalja.

Gotovo 50 % oboljelih odraslih osoba u svijetu nema postavljenu dijagnozu i stoga nisu svjesni svoje bolesti i posljedica koje ona donosi. Većina njih (oko 85 %) živi u zemljama niskog i srednjeg dohotka za koje se ujedno predviđa daljnji izrazit trend porasta učestalosti ŠB. Najveći udio nedijagnosticiranih osoba sa šećernom bolesti bilježi subsaharska Afrika (oko 69 %), prvenstveno zbog ograničenih resursa za provođenje probira među stanovništvom. Međutim, nezanemariv broj nedijagnosticiranih osoba nalazimo čak i u zemljama visokog dohotka (više od 35 %) (9, 39). Zbog sporijeg nastupa, odnosno dužeg asimptomatskog tijeka većina nedijagnosticiranih slučajeva je **ŠBT2** koja je ujedno i najčešći poremećaj metabolizma glukoze. U zemljama visokog dohotka udio oboljelih od ŠBT2 je oko 87–91 %, dok je ŠBT1 zastupljena sa 7–12 % i drugi tipovi šećerne bolesti sa 1–3 %. U posljednjem desetljeću zabilježen je značajan porast broja oboljelih od ŠBT2 među zemljama u razvoju. Relativne dobno-standardizirane stope obolijevanja, u zemljama poput Kine i Indije, nedavno su prestigle čak i zapadne zemlje. Glavni uzrok tog porasta je povećana urbanizacija i suvremeni način života koji ona sa sobom donosi. Negativan učinak urbanizacije ogleda se u smanjenom manualnom radu i fizičkoj neaktivnosti, povećanoj proizvodnji i unosu hrane male nutritivne vrijednosti, ali bogate zasićenim mastima i rafiniranim šećerima te posljedičnom porastu pretilosti (9). Obilje proizvoda i usluga (prehrambenih, transportnih i elektroničkih) postaje istovremeno raspoloživo u svim zemljama bez obzira na razvijenost. Tako se populacije zemalja u razvoju nespremnije prilagođavaju na nove načine života i na njih novi trendovi djeluju nepovoljnije nego u razvijenim zemljama u kojima je proces imao puno veće vrijeme prilagodbe potrebno za kritično podizanje svijesti i promjene u stilovima života (38). Praćenjem oboljelih također je uočena povezanost pretilosti i ŠBT2 s nižim socioekonomskim statusom, depresijom i nedostatkom sna (40). Iako se ŠBT2 smatra bolešću obilja, u razvijenim zemljama svijeta (uključujući zemlje srednjeg dohotka) više su zahvaćeni siromašniji slojevi društva koji su ujedno i deblji, prvenstveno zbog

dostupnosti jeftine i nekvalitetne hrane. Kod zemalja u razvoju situacija je još uvijek obrnuta, odnosno više je oboljelih među bogatijim slojevima društva (5). Redovna tjelesna aktivnost neophodna je za održavanje energijske ravnoteže i prevenciju debljine, a time i rizičnih čimbenika povezanih s razvojem ŠBT2. Prema zadnje dostupnim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2010. godine, četvrtina odraslih osoba (18 godina i stariji) u svijetu nedovoljno je aktivna (27 % žena i 20 % muškaraca), odnosno ne dostižu preporučenih najmanje 30 minuta umjereno intenzivne tjelesne aktivnosti pet dana u tjednu ili tome ekvivalentno (41). Prevalencija nedovoljne aktivnosti najveća je u Američkoj i Istočnoj mediteranskoj regiji WHO-a (oko 30 %), koje globalno ujedno bilježe visoku prevalenciju debljine (npr. u Američkoj regiji 63 % muškaraca i 60 % žena s BMI većim od 25 kg/m^2) i šećerne bolesti (op. WHO Američka regija uključuje države Sjeverne, Srednje i Južne Amerike, a Istočna mediteranska regija države Bliskog istoka i Sjeverne Afrike) (5). Tjelesna aktivnost u dječjoj dobi neprocjenjivo je važna zbog pozitivnih dugoročnih učinaka na zdravlje kao i zbog usvajanja navike redovitog bavljenja tjelesnom aktivnošću u kasnijem razdoblju života (42). Zabrinjavajuća je globalna slika prema kojoj je 81 % školske djece dobi 11–17 godina nedovoljno tjelesno aktivno, odnosno ne dostižu preporučenih najmanje 60 minuta umjerene ili visoko intenzivne tjelesne aktivnosti dnevno (41). Stoga nekoć karakteristična za stariju populaciju, ŠBT2 danas pogađa odrasle osobe svih dobnih skupina, a pandemijski razmjeri debljine praćeni su njenom sve učestalijom pojavom i u adolescenata i djece. Incidencija ŠBT2 prestaje rasti u dobi iznad 75 godina, vjerojatno zbog utjecaja mortaliteta.

Visok rizik za razvoj ŠBT2 imaju osobe s **oštećenom tolerancijom glukoze** ili stadijem predijabetesa, koji se ujedno povezuje i s nastankom KV bolesti. Procijenjeno je da svaka 14. odrasla osoba u svijetu ima oštećenu toleranciju glukoze, a trećina njih je u dobnoj skupini od 20 do 39 godina. Bez promjene životnih navika, ovim osobama predstoje godine života praćene povećanim rizikom za razvoj makrovaskularnih patoloških promjena i u konačnici ŠBT2 s pratećim komplikacijama. U 2017. godini najveći broj osoba (dobi 20–79 godina) s ovim oblikom predijabetesa živjelo je u Kini, SAD-u i Indoneziji (39).

Posebno mjesto u epidemiologiji ŠB zauzimaju **etničke manjine i starosjedilački narodi** koji su svoj tradicionalni način života zamijenili zapadnjačkim. Izrazito visoke stope ŠBT2 u odnosu na okolno stanovništvo primijećene su, primjerice, u novozelandskih Maora, australijskih Aboridžina, kanadskih Eskima i sjevernoameričkih Indijanaca. Kod navedenih populacija prisutne su i više stope nezaposlenosti i pretilosti, dva iznimno pouzdana predskazatelja pojavnosti ŠB (43). Smatra se da uz genetsku

predispoziciju, socijalna isključenost i teži pristup zdravstvenim uslugama, uključujući edukaciju o prevenciji bolesti, uvelike utječu na visoku prevalenciju. Nadalje, kod pojedinih zajednica značajan je i utjecaj kulturalnih faktora. Na primjer, u određenim kulturama povećana tjelesna masa odraz je višeg socijalnog statusa, stoga se osobe povećane tjelesne mase smatraju imućnijima, zdravijima i mudrijima (38). Zdravstvene statistike pokazuju kako je osim općih stopa ŠB kod autohtonog stanovništva također visoka učestalost komplikacija uzrokovanih tom bolešću. Povrh toga, komplikacije se javljaju u ranijem stadiju ŠB i obično su ozbiljnijeg tijeka, a posljedice su povećana invalidnost i smrtnost u odnosu na opću populaciju država u kojima ovi narodi žive. Također je u nekih starosjedilačkih žitelja veća pojavnost gestacijskog dijabetesa, primjerice najmanje dvostruko više stope zabilježene su kod žena autohtonog stanovništva Australije i Kanade. S druge strane, neki manjinski narodi koji još uvijek žive tradicionalno imaju relativno nisku prevalenciju ŠB, poput južnoameričkih Indijanaca Aymara u Čileu i autohtonog stanovništva Orang Asli iz Malezije (9).

Broj osoba u kojih se razvija **ŠBT1** također je u porastu. Može se pojaviti u bilo kojoj dobi, ali se obično pojavljuje u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi. Porast incidencije u većini zemalja tijekom posljednjih desetljeća procjenjuje se na 3 % prosječnog porasta incidencije godišnje. Općenito se može reći da bijelci imaju više stope incidencije, a bolest je izrazito rijetka u mnogih domorodačkih populacija i Azijata. Visoka i vrlo visoka incidencija ŠBT1 prisutna je u Skandinavskim zemljama dok se prema jugu i istoku incidencija smanjuje, iako postoje i izuzetci (npr. Kuvajt s visokim udjelom bijelaca i stoga puno višom incidencijom od one očekivane prema zemljopisnom položaju) (5).

Trend porasta najizraženiji je u najmlađoj dobnoj skupini, do pete godine života. Navedena pojava objašnjava se promjenama u pojavnosti nepoznatih okolišnih čimbenika i povećanoj individualnoj osjetljivosti (higijenska teorija, viralna teorija). Snažnom utjecaju čimbenika okoliša u prilog ide činjenica da u državama visoke incidencije bolest zahvaća populaciju useljenika u jednakoj mjeri kao i okolno stanovništvo. Tako je, primjerice, u Velikoj Britaniji primjećeno da je stopa incidencije ŠBT1 kod djece južnoazijskog porijekla slična onoj u bjelačkoj ili drugoj etničkoj populaciji na istom području, što je u suprotnosti s niskom incidencijom ŠBT1 u Aziji (11).

Prema zadnjim podacima IDF-a procijenjeno je da se u svijetu godišnje javlja više od 96 000 novih slučajeva ŠBT1 u dobi do 15 godina, odnosno oko 133 000 novootkrivenih slučajeva u dobi do 20 godina. Više od četvrtine oboljele djece i adolescenata živi u Europi, a više od petine živi u regiji Sjeverne Amerike i Kariba. Zemlje s najvišom stopom incidencije ŠBT1 (< 20 godina) su Finska, Kuvajt i Švedska, dok najveću prevalenciju imaju SAD, Indija i Brazil (39).

Iz već objašnjenih razloga povezanih s urbanizacijom i sedentarnim oblikom života, u nekim je etničkim skupinama kod osoba mlađih od 20 godina incidencija ŠBT2 premašila incidenciju ŠBT1 kao što je, primjerice, zabilježeno u SAD-u: 12,1/100 000 nasuprot 7,4/100 000 u Amerikanaca porijeklom iz Azije i Oceanije te 19/100 000 nasuprot 15,7/100 000 u Afroamerikanaca (40).

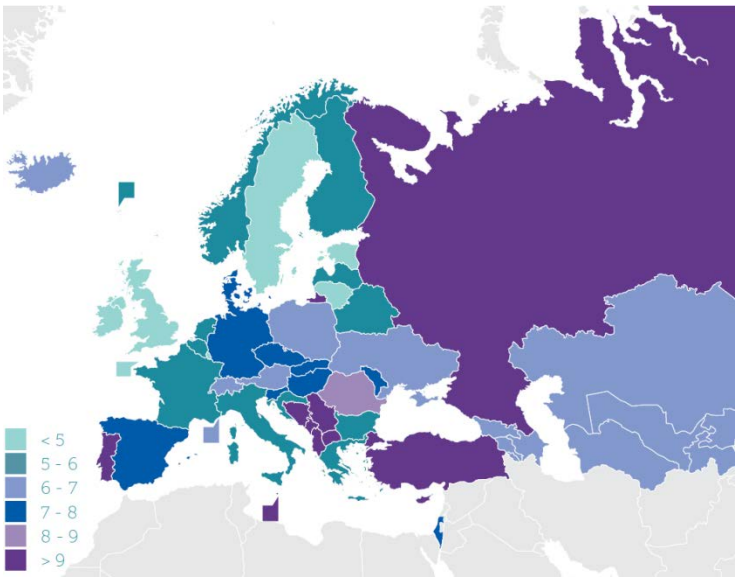
IDF procijenjuje da je u svijetu 2017. godine oko 21 milijun trudnica bilo izloženo nekom obliku **hiperglikemije tijekom trudnoće**, što je oko 16 % živorođene djece iz spomenutih trudnoća. Najvišu prevalenciju hiperglikemije u trudnoći bilježi IDF-ova regija Jugoistočne Azije (24,2 %), a najnižu Afrička regija (10,4 %). Gotovo svakoj drugoj trudnici s navršenih 45 ili više godina života trudnoća je bila opterećena hiperglikemijom, ali se polovica svih slučajeva hiperglikemije odnosila na trudnice mlađe od 30 godina zbog više stope plodnosti u toj dobi (39). Najčešći metabolički poremećaj u trudnoći je GDM koji čini 75–90 % slučajeva hiperglikemije u trudnoći (5). Prevalencija GDM-a razlikuje se između populacija i ovisna je o brojnim čimbenicima koji uključuju etničku skupinu, dob i težinu trudnica, prehrambene navike trudnica te vrstu metoda probira i dijagnostičkih kriterija koji se koriste za dijagnozu same bolesti. Također je uočeno da prevalencija GDM-a u nekoj populaciji odražava prevalenciju pretilosti i ŠBT2 u istoj populaciji (44). Drugi glavni oblik hiperglikemije u trudnoći je šećerna bolest (obično tip 1 ili tip 2), bilo dijagnosticirana prije nastupa trudnoće (pregestacijski) ili prvi puta otkrivena (manifestna) u trudnoći (9). Naime, u trudnoći raste potreba za inzulinom, posebice u trećem tromjesečju, što rezultira četverostrukim porastom sekrecije inzulina. Uz već postojeću slabost β-stanica manifestirat će se različiti stupnjevi intolerancije glukoze. Zbog toga se ŠBT1 i ŠBT2 pojavljuju prvi puta u trudnoći češće nego bi se očekivalo. Nadalje, sve češća pojavnost ŠBT2 u mlađoj dobi odražava se i na porast broja zahvaćenih trudnica, a u većine njih bolest nije dijagnosticirana prije trudnoće (40). Ako se ŠB otkrije u prvom tromjesečju trudnoće vjerojatno je postojala i prije trudnoće (39). U odnosu na GDM šećerna bolest u trudnoći teži je poremećaj metabolizma glukoze povezan s ozbiljnijim i učestalijim perinatalnim komplikacijama. Zahtijeva temeljitiji i opsežniji nadzor tijekom trudnoće te dugoročan postpartalni nadzor i liječenje (44).

Prema procjenama WHO-a hiperglikemija je treći vodeći čimbenik rizika za preuranjenu **smrtnost**, nakon hipertenzije i pušenja. Zajedno s tri ostale vodeće kronične nezarazne bolesti (kardiovaskularne bolesti, novotvorine i bolesti dišnog sustava), ŠB uzrokom je više od 80 % svih prijevremenih smrtnih slučajeva u svijetu (9, 39). Naime, tijek ŠB obilježen je razvojem akutnih i kroničnih komplikacija. Akutne se komplikacije (npr. ketoacidoza) zbog sve veće dostupnosti inzulina u razvijenim zemljama pojavljuju tek

sporadično, dok značajan javnozdravstveni problem čine kronične komplikacije (npr. kardiovaskularne) koje su ujedno odgovorne za najviše troškova povezanih sa šećernom bolešću te glavni uzrok smrtnosti u oboljelih. Rizik od nastanka bolesti srca i krvnih žila osam je puta veći u osoba sa šećernom bolešću. ŠB je i značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara, posebice u žena (5,4 puta veći rizik). Dijabetička retinopatija značajan je uzrok sljepoće, nefropatija najznačajniji uzrok zatajenja bubrega, a dijabetičko stopalo prvi je uzrok amputacije donjih okrajina i najznačajniji uzrok invalidnosti u oboljelih (45). Prema službenim procjenama u svijetu od posljedica ŠB svakih šest do osam sekundi umire jedna odrasla osoba (20–79 godina), a broj umrlih nadmašuje ukupan broj smrti uslijed triju vodećih zaraznih bolesti (AIDS, tuberkuloza i malarija). Najveće stope smrtnosti bilježe zemlje s najviše oboljelih: Kina, Indija, SAD i Rusija. Svaka druga umrla osoba od šećerne bolesti mlađa je od 60 godina te je preuranjena smrtnost više zastupljena u zemljama niskog i srednjeg dohotka što se negativno odražava na gospodarstvo ovih zemalja (neizravni trošak ŠB). Nadalje, s izuzetkom regije Sjeverne Amerike i Kariba, više je smrtnih slučajeva od ŠB zabilježeno u ženskoj populaciji čineći čak četvrtinu svih smrti žena srednje dobi (9, 39). Predviđa se da će 2020. godine KV bolesti i ŠB biti odgovorni za tri četvrtine globalnog mortaliteta (5). Navedena kretanja smrtnosti u znatnoj je mjeri moguće izbjeći javnozdravstvenim programima prevencije ŠB u općoj populaciji te boljom skrbi za oboljele.

1.2.2. Epidemiologija šećerne bolesti u Europi

U 2015. godini procijenjeno je da od 660 milijuna stanovnika dobi 20–79 godina u IDF-ovoj Europskoj regiji njih 59,8 milijuna ima **šećernu bolest** (9,1 %), uključujući 23,5 milijuna nedijagnosticiranih slučajeva. Iako Europska regija ima drugu najnižu komparativnu prevalenciju (7,3 %) ŠB od svih IDF-ovih regija (nakon Afričke regije), još je uvijek mnogo europskih država s relativno visokom prevalencijom. Unutar Europske regije ŠB je najčešća u Turskoj, Portugalu, Malti i zemljama jugoistočne Europe (Crna Gora, Srbija, Albanija, Makedonija, Bosna i Hercegovina, Cipar) s vrlo visokom prevalencijom, iznad 9 %. Uz najvišu prevalenciju u Europskoj regiji (12,8 % komparativno i 12,5 % nacionalno), Turska ujedno zauzima treće vodeće mjesto po broju oboljelih (6,3 milijuna), nakon Njemačke (6,5 milijuna) i Rusije (12,1 milijuna). Hrvatska pripada zemljama s rasponom prevalencije 5–6 % čime je, primjerice, usporediva s Bjelorusijom i Nizozemskom. Zemlje niže prevalencije (ispod 5 %) su Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Luksemburg, Estonija, Irska i Litva (9). Komparativna prevalencija ŠB po državama Europske regije prikazana je na Slici 2.



SLIKA 2 Komparativna prevalencija (%) šećerne bolesti u europskim državama 2015. godine (za dob od 20 do 79 godina); Izvor: (9).

Za Europsku je regiju također procijenjeno da 4,8 % odraslih osoba u dobi 20 do 79 godina živi s **oštećenom tolerancijom glukoze** i stoga ima povećani rizik za razvoj ŠB. Iako se predviđa da će broj stanovnika Europske regije ostati nepromijenjen do 2040. godine, povećat će se broj osoba starijih od 65 godina, a time i regionalna prevalencija ŠB s 9,1 % na gotovo 11 % odnosno na više od 70 milijuna oboljelih. Kako je u Europskoj regiji oko 40 % stanovništva starije od 50 godina, navedena se predviđanja uglavnom pripisuju progresivnom starenju stanovništva kao istaknutom čimbeniku porasta ŠB (9).

Povećana prevalencija ŠB kod **manjinskih populacija** gotovo je univerzalan problem u svijetu, a vrlo je izvjesno da Europa po tome nije izuzetak. U Europi se, čak i uz prisustvo brojnih drugih etničkih manjina, iz perspektive nejednakosti u zdravlju kao prioritet jasno predstavlja položaj romske populacije. Istraživanje provedeno na temelju laboratorijskih nalaza krvi među romskom populacijom u Slovačkoj pokazalo je kako su stope šećerne bolesti među tamošnjim Romima statistički značajno veće nego u općoj populaciji; dobno-standardizirana prevalencija ŠBT2 bila je 30 % u odnosu na opću populaciju gdje je ista stopa bila 10 %. Kao mogući razlozi navode se nepovoljan ekonomski status koji je povezan s niskom razinom obrazovanja i visokom stopom nezaposlenosti te nepravilna prehrana, uz istovremenu raširenost konzumiranja sredstava ovisnosti (osobito pušenje i alkohol). Važno je napomenuti da je to istraživanje objavljeno 2003. godine od kada su stope ŠB u svijetu nastavile značajno rasti. Kako je pozitivan iskaz o osobnom zdravlju društveno poželjan u romskoj zajednici, dostupna istraživanja na

temelju samoprocjene zdravlja ne donose točnu sliku stvarnog stanja. Štoviše, brojni drugi faktori poput nedovoljne educiranosti i neposjedovanja zdravstvenog osiguranja mogli bi upućivati na značajan broj nedijagnosticiranih slučajeva ŠBT2 među Romima (43).

Europskoj je regiji svojstven najveći broj oboljelih od **ŠBT1** u usporedbi s drugim regijama, oko 140 000 djece (0–14 godina) u 2015. godini, odnosno 286 000 djece i adolescenata (0–19 godina) u 2017. godini. Stopa incidencije ŠBT1 za dob 0–19 godina procijenjuje se na 28 200 novih slučajeva godišnje. Vrlo visoka incidencija ŠBT1 prisutna je u sjevernim dijelovima Europe (primjerice, 57/100 000 u Finskoj i 40/100 000 u Švedskoj, u mlađih od 20 godina). Međutim, nagliji porast incidencije uočava se u nekim zemljama srednje i istočne Europe gdje ŠBT1 nije uobičajena. Europske zemlje s najvećim udjelom u ukupnom broju djece i adolescenata sa ŠBT1 (0–19 godina) jesu Rusija, Ujedinjeno Kraljevstvo i Njemačka (9, 39).

Preuranjena **smrtnost** (u dobi 25–64 godine) od šećernoj bolesti pripisivih bolesti na visokom je četvrtom mjestu na ljestvici 10 vodećih uzroka smrti u Europi (46). U IDF-ovoj Europskoj regiji 2015. god. od posljedica ŠB umrlo je oko 627 000 osoba dobi 20-79 godina (9). Zbog općenito smanjene procjene smrtnosti od svih uzroka u 2017. godini bilježi se 150 000 umrlih osoba manje te ŠB zauzima 9 % udjela u ukupnoj smrtnosti (39). Oko 70 % navedenih smrtnih slučajeva desilo se u populaciji starijoj od 60 godina, što je dijelom odraz dobne strukture europskog stanovništva, ali i više stope preživljenja zahvaljujući poboljšanoj zdravstvenoj skrbi oboljelih. Prema spolnoj raspodjeli smrtnosti od ŠB više je umrlih ženskih osoba (413 807 žena naspram 279 543 muškaraca, u 2017. godini), a razlog je općenito veća populacija žena (za oko 29 milijuna) i posljedično veći broj njih oboljelih u odnosu na muškarce (za 2 milijuna) (9, 39).

1.2.3. Epidemiologija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj

Hrvatska je zemlja s umjerenom prevalencijom ŠB u usporedbi sa zemljama u okruženju, no suočeni smo s epidemijom ŠB i svim opterećenjima koja ona nosi za pojedinca i za društvo (47).

U Hrvatskoj je prema podacima IDF-a, u dobnoj skupini od 20 do 79 godina, 2015. godine bilo 216 000 oboljelih, a 2017. godine 219 000 oboljelih. Navedeno odgovara nacionalnoj prevalenciji 6,8 %, odnosno 7,0 % što znači da svaka 14. osoba te dobi u Hrvatskoj ima ŠB. Također se procjenjuje da u oko 40 % oboljelih bolest još nije dijagnosticirana (9, 39), a polovica dijagnosticiranih bolesnika ne prima ispravnu terapiju (48). Izostanak dijagnoze i neispravno liječenje može dovesti do ozbiljnih i skupih komplikacija. Ekonomske analize provedene u Republici Hrvatskoj (RH) ukazuju na vrlo visok udio troškova ŠB u ukupnim troškovima zdravstvenog proračuna (11,5 %) od čega na liječenje komplikacija ŠB otpada čak 85,7 % (49).

U cilju unaprjeđenja zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću, utvrđivanja prevalencije i incidencije ŠB i njenih akutnih i kroničnih komplikacija, praćenja morbiditeta i mortaliteta, te osnovnih kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini osnovan je 2000. godine nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću - **CroDiab**. Nacionalni registar od velikog je značaja za planiranje preventivnih akcija i redukciju troškova u zdravstvenoj zaštiti, a ne manje važna njegova uloga je i pružanje kvalitetnije skrbi bolesnicima. Skup podataka koje je potrebno prijaviti sačinjava BIS (*basic information sheet* = popis osnovnih podataka), prepoznat od Svjetske dijabetološke zajednice kao optimalan skup informacija koji omogućava praćenje i unaprjeđenje kvalitete dijabetološke skrbi. Sačinjavaju ga definirani ciljani anamnestički podaci koji obuhvaćaju i rizične čimbenike, rezultate samokontrole, elemente nadzora kroničnih komplikacija, vrstu terapije te individualne ciljeve liječenja. Prijava je od 2004. godine obavezna za sve liječnike primarne i sekundarne zdravstvene zaštite koji su jedanput godišnje dužni prijaviti BIS podatke za sve osobe sa šećernom bolešću u svojoj skrbi. Prilikom prijavljivanja unaprijed određenih BIS podataka u CroDiab registar liječnici sagledavaju status osobe sa šećernom bolešću u cjelini. Pretpostavlja se da je takav sveobuhvatni pristup osobi sa šećernom bolešću zaslužan za daljnje bolje praćenje smjernica za liječenje odnosno da takvim strukturiranim pristupom stanju bolesnika liječnici sami pokreću intervencije za poboljšanje metaboličke kontrole, bez dodatnih poticaja (50). Tijekom 2011. godine uspostavljena je i razmjena podataka s bazom podataka Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava Hrvatske (CEZIH), a od 2013. godine isti su uključeni u redovita izvješća čime su obuhvaćeni svi registrirani bolesnici s dijagnosticiranom šećernom bolešću. Podaci se analiziraju na godišnjoj razini i dostavljaju Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) te objavljuju unutar Hrvatskog

zdravstveno-statističkog ljetopisa. Ljetopis je redovita godišnja publikacija HZJZ-a koja sadrži najvažnije podatke o radu zdravstvenih službi i zdravstvenom stanju hrvatske populacije za proteklu godinu.

U Republici Hrvatskoj, prema ukupno pristiglim podacima s 2016. godinom registrirano je 284 185 punoljetnih osoba s dijagnozom ŠB (E10–E14 skupina bolesti prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, MKB-10) te su u istoj godini pristigle BIS prijave za 88 804 osobe (51). Ovi su podaci viši u odnosu na prethodnu 2015. godinu kada je registrirano 260 092 oboljelih, a BIS podaci prijavljeni za 34 070 osoba. Uz procjene da oko 40 % bolesnika nije otkriveno, ukupan broj oboljelih procjenjuje se na više od 400 000 (47).

Prema vrijednostima glikiranog hemoglobina (HbA1c, %) regulacija glikemije bila je dobra (< 6,5) u 31,81 %, granično zadovoljavajuća (6,5–7,5) u 36,63 %, a loša (> 7,5) u 31,57 % prijavljenih bolesnika 2016. god., uz prosječne vrijednosti (aritmetička sredina ± standardna devijacija) HbA1c 7,28 ± 1,56, glikemije natašte 8,42 ± 2,93 te postprandijalne glikemije 9,24 ± 3,26.

Prosječne vrijednosti (aritmetička sredina ± standardna devijacija) ostalih najznačajnijih rizičnih faktora za razvoj kroničnih komplikacija ŠB u promatranoj godini bile su: indeks tjelesne mase (BMI) 29,75 ± 5,69 kg/m^2, sistolički krvni tlak 136,05 ± 15,28 mmHg, dijastolički krvni tlak 80,63 ± 8,25 mmHg, ukupni kolesterol 5,22 ± 1,29 mmol/L, HDL-kolesterol 1,29 ± 0,34 mmol/L, LDL-kolesterol 3,25 ± 2,50 mmol/L, trigliceridi 2,20 ± 2,46 mmol/L, a 14,04 % bolesnika bili su pušači (51).

Prema navedenim CroDiab podacima u 68,2 % oboljelih nije postignuta primjerena kontrola glikemije, a isti je trend prisutan i ranijih godina (52). Većina oboljelih ima povećanu tjelesnu težinu i nezadovoljavajuće vrijednosti lipida, a pozitivno je da najveći udio bolesnika postiže ciljne vrijednosti krvnog tlaka (do 140 mmHg sistolički/90 mmHg dijastolički). Ovi metabolički parametri ključni su pokazatelji kvalitete skrbi oboljelih i ujedno predskazatelji razvoja komplikacija ŠB. Više od polovice svih bolesnika sa ŠBT2 u Republici Hrvatskoj ima najmanje jednu kroničnu komplikaciju (56 %), dok su čak u 82 % oboljelih zabilježeni znakovi i simptomi koji ukazuju na razvoj komplikacija (53).

Prema dostupnim podacima iz **Ljetopisa** za razdoblje od 2010. do 2014. god. najučestalija je ŠBT2 čiji se udio u ukupnom broju bolesnika kretao od 77 % do 93 %, ovisno o kvaliteti prijavljivanja bolesnika u pojedinoj godini. Udio ŠBT1 kretao se u rasponu 6,0–8,1 %, gestacijskog dijabetesa 0,1–3,6 %, a drugog specificiranog tipa bolesti 0,4–1,4 % (op. podaci o udjelu nespecificiranog tipa bolesti nisu uključeni u Ljetopis). Nagli porast udjela gestacijskog dijabetesa bilježi se 2014. god. (na 3,57 %; ostale godine do 1 %), kada je ujedno zabilježen značajniji porast udjela ŠBT1 (na 8,05 %) i smanjenje udjela ŠBT2 (na 76,58 %; op. podaci o raspodjeli tipova ŠB u Ljetopisu za 2015. i 2016. god. nisu dostupni) (54).

Podaci o incidenciji ŠB u pedijatrijskoj populaciji (0–14 godina) RH dostupni su za **ŠBT1**. Provedena istraživanja pokazala su da je u razdoblju od 2004. do 2012. godine standardizirana incidencija ŠBT1 u dobi 0–14 godina u RH bila 17,23/100 000 (oko 17 novootkrivenih slučajeva godišnje na 100 000 djece iste dobi), bez značajne razlike između djevojčica i dječaka. Navedeni rezultati ukazuju na prisutan izraziti porast incidencije tipa 1 u dječjoj dobi od prosječno 5,87 % (55). Prema podacima IDF-a procijenjeni broj djece (0–14 godina) sa ŠBT1 u RH 2015. god. bio je 70 na 100 000 djece iste dobi, a broj oboljele djece i adolescenata (0–19 godina) 2017. god. 129/100 000 (9, 39).

U Hrvatskoj imamo mogućnost praćenja pojavnosti **gestacijskog dijabetesa** na cjelokupnoj trudničkoj populaciji putem podataka iz prijava poroda koji se objavljuju svake godine u Ljetopisu. Od 2010. do 2016. godine udio GDM-a u rodilja povećao se trostruko, odnosno s 2,2 % 2010. godine na 5,0 % 2015. te 7,0 % 2016. godine. Također se od 2014. god. GDM bilježi kao najučestalija komplikacija trudnoće u RH, potisnuvši time prijeteći prijevremeni porod i infekcije mokraćnog sustava u trudnoći (51, 54, 56). Razlozi porasta prevalencije GDM-a jesu povećanje učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za razvoj GDM-a, kao što je trend porasta rađanja u dobi iznad 35 godina. Nadalje, od 2011. god. dijagnoza GDM-a u RH postavlja se prema obnovljenim smjernicama sa sniženim graničnim vrijednostima glukoze u krvi kao dijagnostičkim kriterijem što je dovelo do toga da određeni broj trudnica koje prethodno ne bi imale GDM sada bude dijagnosticiran ovim poremećajem (32, 44).

Kako veliki broj bolesnika ne dostiže ciljne vrijednosti najznačajnijih metaboličkih parametara, rizičnih čimbenika za razvoj kasnih komplikacija bolesti, nije iznenađujuće da se ŠB nalazi među 10 vodećih uzroka smrti u RH. Prvi uzrok smrti već dugi niz godina je skupina cirkulacijskih bolesti (osobito ishemijska bolest srca i cerebrovaskulane bolesti). ŠB na petom je mjestu ljestvice vodećih uzroka smrti u 2016. godini s 3,66 % udjela u ukupnoj **smrtnosti** i u odnosu na prethodnu godinu zamijenila je mjesto s hipertenzijom koja je postala sedmi uzrok smrti. Analiza uzroka smrti prema spolu iz iste godine pokazuje da je ŠB šesti vodeći uzrok smrti u muškaraca, dok je kod žena na visokom trećem mjestu što se dijelom može pripisati oko šest godina duljem prosječnom životnom vijeku žena (51). Mortalitetni podaci o ŠB iskazani u službenim statistikama podcjenjuju učinak ŠB na smrtnost populacije zbog navođenja samo jednog uzroka smrti, odnosno izostavljanja nedijagnosticiranih slučajeva i slučajeva u kojima je ŠB značajan, ali ne i glavni uzrok smrti. Kako većina dijabetičkih bolesnika umire od makrovaskularnih komplikacija, njihove su smrti najčešće pripisane kardiovaskularnim uzrocima smrti.

Stoga je stvarni broj smrti čiji je osnovni uzrok ŠB vjerojatno veći (53). Tako je 2015. godine od ŠB u RH službeno umrlo 1657 osoba (3,06 %) (56), a u istoj godini procijenjeno je da je kod 2069 osoba dobi 20–79 godina smrt bila povezana sa šećernom bolešću (9).

Zbog sve većeg javnozdravstvenog značaja posljedica ŠB u našoj zemlji, uz plan i program mjera zdravstvene zaštite i osnivanja nacionalnog CroDiab registra, 2007. godine donesen je i **Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću**. Njegovu zadnju inačicu donijelo je Ministarstvo zdravlja za period 2015.–2020. Sveukupni cilj Nacionalnog programa je unaprjeđenje zdravlja opće populacije i oboljelih edukacijom te poticanjem i provođenjem mjera ranog otkrivanja, praćenja, liječenja i sprječavanja komplikacija ŠB. Primjenom programa očekuje se smanjenje pojavnosti komplikacija ŠB i povećanje udjela bolesnika koji su otkriveni u ranim stadijima bolesti te posljedična bolja kvaliteta života i smanjenje smrtnosti oboljelih. Naime, epidemiološki podaci pokazuju koliko je važno na vrijeme prepoznati i liječiti ŠB, ali i podići svjesnost šire javnosti o preuzimanju odgovornosti za vlastito zdravlje promjenom rizičnih ponašanja. Unatoč vrlo visokim aktualnim troškovima skrbi u budućnosti se očekuje dodatni porast istih, a smanjenje porasta moguće je postići intenziviranijim pristupom u liječenju, daljnjim praćenjem indikatora kvalitete skrbi sadržanim u CroDiab registru kao i mjerama primarne prevencije (45).

1.3. DIJAGNOSTICIRANJE ŠEĆERNE BOLESTI

Službeni podaci o broju oboljelih i umrlih, kao i izvještaji o ekonomskom opterećenju koje sa sobom nosi liječenje šećerne bolesti, ukazuju na važnost prevencije i ranog otkrivanja. Epidemiološke su studije pokazale da je ŠBT2 prisutna i desetak godina prije postavljanja dijagnoze te gotovo 50 % novodijagnosticiranih bolesnika ima već razvijenu jednu ili više komplikacija specifičnih za ŠB (57). Stoga se preporučuje učiniti **probir za ŠBT2** najmanje svake tri godine u odraslih asimptomatskih osoba bilo koje dobi, koji su pretili ili prekomjerne tjelesne mase (BMI ≥ 25 kg/m²) te imaju jedan ili više dodatnih čimbenika rizika:

- sedentarni stil življenja,
- prisutnost šećerne bolesti kod srodnika iz prvog koljena,
- anamneza gestacijskog dijabetesa,
- anamneza kardiovaskularne bolesti, hipertenzije (≥ 140/90 mmHg ili terapija antihipertenzivima) ili dislipidemije (HDL-kolesterol < 0,90 mmol/L i/ili trigliceridi > 2,82 mmol/L),
- prisutnost kliničkog stanja povezanog s inzulinskom rezistencijom (npr. policistični jajnici, acanthosis nigricans),
- terapija lijekovima koji povećavaju rizik razvoja ŠB (npr. glukokortikoidi i atipični antipsihotici),
- posebna etnička pripadnost (npr. Afroamerikanci, Latinoamerikanci, američki Indijanci, Azijati, Pacifički otočani).

Budući da je dob glavni čimbenik rizika za razvoj ŠB, probir bi trebalo započeti u dobi od 45 godina kod svih osoba neovisno jesu li prisutni ostali čimbenici rizika. U slučaju urednih vrijednosti ispitivanje je potrebno periodično ponoviti barem svake tri godine.

U probir bi trebalo uključiti i adolescente i djecu na početku puberteta, koji su pretili ili prekomjerne tjelesne težine (> 120 % od idealne po visini) te imaju dva ili više čimbenika rizika za šećernu bolest: obiteljska anamneza ŠBT2 u prvom ili drugom koljenu srodnika, pripadnost rizičnoj etničkoj skupini, majčinska anamneza ŠB ili GDM tijekom trudnoće s djetetom te prisutnost kliničkih značajki inzulinske rezistencije (acanthosis nigricans, arterijska hipertenzija, dislipidemija, sindrom policističnih jajnika ili mala porođajna težina za gestacijsku dob) (58).

U svrhu otkrivanja nedijagnosticirane ŠB i predviđanja rizika od njezinog razvoja koriste se biokemijski laboratorijski testovi (najčešće određivanje koncentracije glukoze u venskoj plazmi, GUP) te klinički i

anamnestički parametri (prisutnost simptoma hiperglikemije, dob, indeks tjelesne mase, autoimuna bolest u anamnezi, obiteljska povijest ŠB, etnicitet, tjelesna aktivnost i dr.) (59).

Kod asimptomatskih osoba prediktivni parametri mogu se razmatrati i putem upitnika koji su zbog jednostavnosti i povoljnosti vrijedan alat za procjenu rizika razvoja ŠBT2, osobito u zemljama niskog i srednje niskog dohotka s nedostatnom dostupnošću biokemijskom testiranju. Prema rezultatima upitnika osobe visokog rizika upućuju se na laboratorijske pretrage te savjetuju o važnosti promjene životnog stila (redovita tjelesna aktivnost i zdrava prehrana) (60).

Dijagnoza šećerne bolesti postavit će se na temelju sljedećih biokemijskih nalaza:

- ako je GUP nakon 8–12 sati prekonoćnog ustezanja od hrane (natašte, FPG) ≥ 7 mmol/L i/ili
- ako je GUP nasumce izmjerena tijekom dana (bez obzira na vrijeme proteklo od posljednjeg obroka) ≥ 11,1 mmol/L, uz prisutne simptome šećerne bolesti (poliurija, polidipsija, neplanirani gubitak težine) i/ili
- ako je GUP ≥ 11,1 mmol/L u drugom satu OGTT testa, koji se provodi u slučaju graničnih vrijednosti glikemije natašte (u testu se mjeri GUP natašte, zatim popije otopina 75 g glukoze u 250–300 mL vode te mjerenje ponovi nakon dva sata).

U odsutnosti simptoma hiperglikemije navedene vrijednosti glukoze natašte i postprandijalno (dva sata nakon obroka ili u drugom satu OGTT-a) potrebno je potvrditi ponavljanim mjerenjem u dva različita dana (12).

Dijagnostički kriteriji za ŠB proizlaze iz kliničkih studija prema kojima postavljene granične vrijednosti glikemije jasno razlikuju skupinu povećanog rizika za nastanak mikro- i makrovaskularnih komplikacija te preranu smrt.

Biokemijski marker za procjenu stanja dijagnosticirane ŠB, odnosno predviđanje razvoja komplikacija (osobito mikrovaskularnih) je glikirani hemoglobin A ili **HbA1c**. Glukoza se kovalentno veže za N-terminalni valin u β-lancu hemoglobina A i tako vezana ostaje do kraja životnog vijeka eritrocita (120 dana). Kada je razina glukoze u krvi povišena, raste i opisana neenzimska glikacija hemoglobina. Stoga vrijednost HBA1c odražava kretanje glikemije tijekom prethodna dva do tri mjeseca. Prednost određivanja HBA1c pred glikemijom natašte i postprandijalno je što na rezultat ne utječu nedavni obroci i bolesnik ne treba biti natašte. Zbog mogućih lažno visokih ili niskih rezultata, prilikom određivanja HBA1c potrebno je uzeti u obzir prisutnost anemija te dob i etnicitet bolesnika (npr. Afroamerikanci mogu imati više vrijednosti HbA1c u odnosu na nehispano bijelce, unatoč sličnim vrijednostima GUP

natašte i postprandijalno). Kod određenih pojedinaca te u stanjima povećanog prometa eritrocita (npr. drugo i treće tromjesečje trudnoće, nedavni gubitak krvi, transfuzija, terapija eritropoetinom ili hemodijaliza) HbA1c ne odražava pravo stanje prosječne koncentracije glukoze u plazmi te je opravdano kontrolirati samo GUP (58). Glavna je svrha određivanja HbA1c praćenje uspjeha liječenja ŠB, pri čemu je potrebno mjeriti HbA1c svaka tri mjeseca kod ŠBT1, a svakih šest mjeseci kod ŠBT2 s postignutim ciljnim vrijednostima glikemije. Češće testiranje (svaka tri mjeseca) kod ŠBT2 potrebno je ako nije postignuta odgovarajuća glukoregulacija i kad se mijenja terapija. Ciljne vrijednosti glikemije, izražene kroz HbA1c, potrebno je individualno prilagoditi svakom bolesniku uzimajući u obzir dob, komorbiditete, trajanje ŠB te pristup bolesnika svojoj bolesti (sklonost samokontroli glikemije i promjeni životnog stila, sposobnost prepoznavanja simptoma hipoglikemije itd.). U odraslih (netrudnih) osoba sa šećernom bolesti preporuka je težiti ciljnoj vrijednosti glikiranog hemoglobina nižoj od 7 % jer se time dokazano smanjuje pojava mikrovaskularnih komplikacija. Strožim ciljnim vrijednostima (6,0–6,5 %) opravdano je težiti u oboljelih mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih znatnih kardiovaskularnih bolesti. U onih sklonih hipoglikemijama, starije životne dobi, s prisutnim komorbiditetima ili dugogodišnjom ŠB, prikladnije su više ciljne vrijednosti HbA1c (7,5–8,0 %) (14, 61).

Važno je napomenuti da šećernoj bolesti (osobito tipu 2) prethodi period oštećene glikemije natašte (IFG, *impaired fasting glycaemia*) i/ili oštećene tolerancije glukoze (IGT, *impaired glucose tolerance*), odnosno stanje **predijabetesa** kojeg karakterizira GUP iznad normalnih vrijednosti, ali ispod onih za dijagnozu ŠB (Tablica 2). Stadij predijabetesa može trajati godinama prije nastupa očite ŠB te ukazuje na visok rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Naime, upravo se u razdoblju predijabetesa razvijaju aterosklerotske promjene krvnih žila koje dovode do koronarnog srčanog oboljenja, perifernih vaskularnih oboljenja i moždanog udara. Pravodobnim otkrivanjem i promjenom životnih navika može se spriječiti progresija predijabetesa u ŠBT2 i nastanak spomenutih makrovaskularnih komplikacija (57). U osoba s utvrđenim predijabetesom preporučuje se kontrolirati vrijednosti HbA1c, glikemije natašte ili postprandijalno (oGTT test) jednom godišnje. Također je potreban nadzor ostalih KV čimbenika rizika (58).

Gestacijski dijabetes predstavlja stanje predijabetesa u trudnoći, iz kojeg se kasnije u životu može razviti šećerna bolest tipa 2, ali i tipa 1 (62). S ciljem smanjenja nepovoljnih gestacijskih ishoda za djete i majku provodi se **probir za GDM** između 24. i 28. tjedna trudnoće kod svih trudnica koje nemaju ranije dijagnosticiranu ŠB. Granične vrijednosti za postavljanje dijagnoze GDM-a u OGTT-testu (Tablica 2)

temelje se na multinacionalnom kohortnom istraživanju o povezanosti hiperglikemije i neželjenih ishoda tijekom trudnoće, tzv. studiji HAPO koja je pokazala veću učestalost neželjenih ishoda trudnoće čak kod vrijednosti glukoze u krvi koje su do tada smatrane normalnim za trudnoću (32). U većini slučajeva ovo se stanje uspješno nadzire pravilnom prehranom i ograničenjem dobivanja na težini. Žene s anamnezom GDM-a trebaju slijediti dobivene upute o promjeni životnih navika, uz OGTT probir za šećernu bolest ili predijabetes 4–12 tjedana nakon poroda te svakih jednu do tri godine, ovisno o prisutnim drugim čimbenicima rizika (58).

TABLICA 2 Dijagnostički kriteriji predijabetesa, šećerne bolesti (ŠB) i gestacijskog dijabetesa (GDM)

PRETRAGA	NORMOGLIKEMIJA	PREDIJABETES			ŠB	GDM
		IFG	IGT	IFG + IGT		
FPG	4,0–6,0[a]	6,1–6,9	< 6,1	6,1–6,9	**≥ 7,0 i/ili**	5,1–6,9 i/ili
OGTT	2 h: < 7,8[b]	< 7,8[b]	7,8–11,0	7,8–11,0	**≥ 11,1 i/ili**	1 h: ≥ 10,0 i/ili 2 h: 8,5–11,0
HbA1c					**≥ 6,5 %**	

FPG = koncentracija glukoze [mmol/L] u venskoj plazmi natašte; OGTT = koncentracija glukoze [mmol/L] u venskoj plazmi postprandijalno, odnosno 1 h ili 2 h nakon uzimanja otopine 75 g glukoze u oralnom testu opterećenja glukozom; HbA1c = glikirani hemoglobin A; IFG = oštećena glikemija natašte; IGT = oštećena tolerancija glukoze;

[a] Vrijednosti povezane s niskim rizikom za razvoj šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti kod većine zdravih osoba (preporuka Američkog dijabetičkog društva: < 5,6);

[b] Vrijednost koju zdrava osoba nikada ne prijeđe, neovisno koliko pojela, jer ima dovoljno inzulina da unese glukozu u ciljna tkiva (određuje se u svrhu utvrđivanja statusa tolerancije glukoze);

Izvor: (57, 58, 63).

Manifestna šećerna bolest u trudnoći je ona koja je prvi puta dijagnosticirana tijekom trudnoće u asimptomatskih žena prema standardnim dijagnostičkim kriterijima za šećernu bolest. Probir je preporučljivo provesti na prvom prenatalnom pregledu, osobito kod žena s čimbenicima rizika za razvoj ŠB. Dijagnoza manifestne ŠB također se postavlja u trudnica s klasičnim simptomima ŠB i nasumce izmjerenom vrijednošću GUP ≥ 11,1 mmol/L. Terapija i praćenje takve trudnice jednaki su onima za preegzistentnu ŠB (64).

Neizostavni dio skrbi osoba sa ŠB jesu prevencija i rano **otkrivanje komplikacija** šećerne bolesti. Oboljeli od ŠBT1 trebaju izvršiti prvi probir na dijabetičke komplikacije nakon pet godina od nastupa bolesti, a oni sa ŠBT2 odmah po dijagnosticiranju. Pregled nogu treba provoditi barem jednom godišnje, tražeći ispade osjeta dodira, vibracije, boli i temperature koji su svojstveni za perifernu neuropatiju. U prevenciji dijabetičke retinopatije važan je redoviti godišnji pregled očne pozadine kroz proširene zjenice. Pretraga prigodnog ili 24–h uzorka mokraće provodi se svake godine radi otkrivanja proteinurije i mikroalbuminurije, uz određivanje serumskog kreatinina s ciljem procjene bubrežne funkcije. Krvni tlak je potrebno mjeriti rutinski pri svakom posjetu liječniku. Lipidogram (ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceridi) treba provjeriti inicijalno uz postavljenu dijagnozu ŠB te zatim svakih pet godina ili češće ako se uoče otkloni koji zahtijevaju terapiju (65, 66).

1.4. POSLJEDICE ŠEĆERNE BOLESTI I PRIDRUŽENA STANJA

Procjenjuje se da više od 2,5 % svjetskog stanovništva boluje od šećerne bolesti, uglavnom tipa 2, a da toga nije ni svjesno, odnosno da dijagnoza još nije postavljena. Nesvjesni vlastite bolesti, izlažu se komplikacijama ŠB koje su glavni uzrok radne nesposobnosti, smanjene kvalitete života te povećane smrtnosti u oboljelih (9).

Komplikacije ŠB možemo podijeliti na akutne (nastaju brzo, dramatičnog su tijeka i zahtijevaju hitnu intervenciju) i kronične (razvijaju se polagano, većina ih je godinama bez simptoma, ali trajno oštećuju pojedine organe).

1.4.1. Akutne komplikacije šećerne bolesti

Jedna od čestih akutnih komplikacija ŠB je **hipoglikemija**, odnosno snižena koncentracija glukoze u krvi (obično < 3,9 mmol/L) praćena simptomima koji nestaju nakon nadoknade glukoze. Kod naglog pada razine glukoze u krvi nastupaju adrenergički simptomi uzrokovani lučenjem adrenalina kao kontraregulacijskog hormona: bljedilo, znojenje, drhtavica, proširene zjenice, glad, glavobolja, lupanje srca i uzemirenost. Izostane li reakcija na spomenute upozoravajuće simptome hipoglikemije nastupit će poremećaji središnjeg živčanog sustava jer je ono ovisno o glukozi kao jedinom izvoru energije. Neki od neuroglukopeničnih simptoma teške hipoglikemije su smetenost, smetnje vida, motorni ispadi, usporena duševna aktivnost, konvulzije i po život ugrožavajuća koma. Kod ŠBT1 te dugotrajne ŠBT2 oslabljeni su zaštitni mehanizmi fiziološkog odgovora na hipoglikemiju, a time i svjesnost bolesnika o razvoju hipoglikemije. Posljedično izostanku adrenergičkih simptoma povećan je rizik nastanka teške hipoglikemije. Hipoglikemija u oboljelih od ŠB najčešće je nuspojava terapijske primjene inzulina i sulfonilureja, a može biti i posljedica gladovanja (smanjena raspoloživost egzogene glukoze), pojačane fizičke aktivnosti (povećano iskorištavanje glukoze), povećane osjetljivosti na inzulin (uslijed gubitka tjelesne težine ili intenzivnijeg vježbanja), unosa alkohola (smanjena glukoneogeneza) ili smanjene bubrežne funkcije (smanjeno izlučivanje inzulina) (67). Prevencija se sastoji od prilagodbe terapije i obroka, a liječenje od unosa glukoze oralnim putem ili, ako je pacijent bez svijesti, parenteralne primjene otopine glukoze (i.v.) ili glukagona (s.c. ili i.m. uz naknadni unos ugljikohidrata u svrhu obnove zaliha glikogena).

Dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje akutne su komplikacije povezane s apsolutnim ili relativnim nedostatkom inzulina, hemodinamskim gubitkom volumena i poremećajem acidobaznog statusa, te kontinuumom hiperglikemije, sa ili bez ketoze. Ukoliko se na vrijeme ne

dijagnosticiraju i liječe, u oba je slučaja riječ o po život opasnim komplikacijama (68). **Dijabetička ketoacidoza** najčešća je akutna komplikacija u ŠBT1, a nastaje zbog gomilanja ketonskih i kiselih tvari u krvi. Najčešći precipitirajući faktori su inzulinska greška (propuštena injekcija, krivo injekcijsko mjesto) i interkurentna bolest (infekcija, infarkt miokarda). Uz hiperglikemiju (GUP 14–33,3 mmol/L) javljaju se mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, pospanost, glukozurija, hipotenzija, tahikardija, ubrzano i duboko disanje te zadah po acetonu; u djece se može razviti akutni edem mozga. Liječenje se provodi nadoknadom tekućine, reguliranjem acidobaznog i elektrolitskog statusa te korekcijom hiperglikemije inzulinom (69). **Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje** uobičajeno je akutna komplikacija u ŠBT2, a nastanku pogoduju infekcije i druga stanja koja uzrokuju dehidraciju i posljedično izrazitu hiperglikemiju (GUP > 33,3 mmol/L). Za razliku od dijabetičke ketoacidoze, acidoza i ketonemija su odsutne ili blage. Klinički znaci su poliurija, gubitak tjelesne težine i smanjen unos hrane, jaka dehidracija, hipotenzija, tahikardija, akutno zatajenje bubrežne funkcije te poremećaj svijesti od zbunjenosti do kome. Unatoč adekvatnom liječenju (nadoknadom tekućine, korekcijom elektrolitskog statusa i infuzijom inzulina) smrtnost je i do 15 % (70).

1.4.2. Kronične komplikacije i komorbiditeti u šećernoj bolesti

Što je dulji tijek neregulirane šećerne bolesti, veća je mogućnost razvoja kasnih ili kroničnih komplikacija. Naime, dugotrajno visoka razina glukoze u krvi uzrokuje generalizirano oštećenje krvnih žila i posljedično određene bolesti zahvaćenih organa. Stoga su kronične komplikacije glavni uzrok smrtnosti i onesposobljenja oboljelih te najviše doprinose opterećenju zdravstvenog proračuna troškovima šećerne bolesti (49). Patofiziološki mehanizmi višestruki su i složeni, a okosnica im je oksidativni stres koji dovodi do endotelne disfunkcije te difuzno progresivnog sužavanja malih krvnih žila (mikroangiopatija) i velikih krvnih žila (makroangiopatija). Tijekom dugogodišnjeg hiperglikemijskog stanja kod ŠB, glukoza može izazvati glikaciju različitih strukturnih i funkcionalnih proteina, uključujući proteine plazme. Neenzimska glikacija između amino skupine proteina i karbonilne skupine reducirajućih ugljikohidrata, poput glukoze, kroz nekoliko reakcijskih koraka dovodi do stvaranja stabilnih kovalentnih adukata naziva "završni produkti uznapredovale glikacije" ili "AGE produkti". Formiranjem ove heterogene skupine spojeva mijenja se tercijarna struktura i funkcija proteina te posljedično ometa funkcija njihovih staničnih receptora. Utjecajem na oslobađanje proupalnih molekula i reaktivnih kisikovih spojeva, uz već prisutne oslabljene antioksidacijske mehanizme u šećernoj bolesti, AGE produkti pogoduju razvoju ateroskleroze. Smatra se da je uznapredovala glikacija proteina jedan od glavnih mehanizama nastanka žilne patologije kod oboljelih od ŠB (71). Pored hiperglikemije, aterosklerotske promjene na stjenkama

krvnih žila uzrokuju i drugi poremećaji poput arterijske hipertenzije i dislipidemije koje su gotovo redoviti pratilac neregulirane ŠB. Osim metaboličkih poremećaja, štetne navike kao što su pušenje, prekomjerna težina i tjelesna neaktivnost također doprinose ubrzanom razvoju ateroskleroze i posljedičnoj ishemiji zahvaćenog tkiva (12).

Najčešće mikroangiopatske promjene javljaju se na oku (retinopatija), bubrezima (nefropatija) i živcima (neuropatija), a makroangiopatske na srcu (angina pektoris, infarkt miokarda, zatajenje srca, iznenadna srčana smrt), mozgu (moždani udar) i krvnim žilama nogu (dijabetičko stopalo) (39).

Oštećenje malih krvnih žila koje opskrbljuju mrežnicu dovodi do **dijabetičke retinopatije**, vodećeg uzroka sljepoće u radnoj populaciji (53). Po broju bolesnika retinopatija je najzastupljenija komplikacija ŠB, a njena se incidencija povećava s trajanjem bolesti (49). Kako nema ranih znakova, većina bolesnika ne primjećuje promjene vida. Neki bolesnici razviju makularni edem koji uzrokuje zamućenje vida. Napredovanjem bolesti zbog nedostatka kisika u mrežnici nastaju nove, fragilne krvne žile koje mogu krvariti i oštetiti mrežnicu. Otprilike svaka treća osoba sa šećernom bolesti ima neki od stadija dijabetičke retinopatije, a svaka deseta razvit će proliferativni oblik poremećaja. Uz kontrolu glikemije, redoviti pregledi oftalmologa presudni su u prevenciji gubitka vida (39).

Mikroangiopatske promjene sitnih krvnih žila u glomerulima bubrega dovode do **dijabetičke nefropatije** (ili *dijabetičke bubrežne bolesti* prema novijem nazivlju), koja se javlja u 20-40 % oboljelih te je najčešći uzrok završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Dijabetička nefropatija je sporo progresivna bolest povezana s dugim tijekom slabo kontrolirane ŠB, hipertenzijom i genetskom predispozicijom. Obilježena je smanjenjem glomerulske filtracije i prisutnošću albuminurije, bez znakova ili simptoma drugih primarnih uzroka oštećenja bubrega. Kod određenog broja bolesnika sa šećernom bolesti zabilježen je visok stupanj nefropatije i u odsutnosti nefiziološke albuminurije (65). U prvim godinama dijabetičke bubrežne bolesti filtracijska sposobnost bubrega je obično veća nego u zdravih osoba odražavajući najranije patofiziološke mehanizme. Naime, u stanju kronične hiperglikemije dolazi do glikacijom uzrokovanog oštećenja krvnih žila te aktivacije enzima protein kinaze C koji dovodi do pojačanog lučenja vazodilatativnih prostaglandina. Poremećaj u autoregulaciji protoka krvi kroz bubreg očituje se kao glomerulska hiperfiltracija i hiperperfuzija koje su posljedica povišenog hidrostatskog tlaka u kapilarama glomerula zbog vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole. Uslijed dilatacije preglomerulskih krvnih žila tlak iz aorte se prenosi u glomerule i nastaje glomerulska hipertenzija (72). Bolest je obično asimptomatska, a nakon nekoliko godina u mokraći oboljelih može se pojaviti manja količina albumina (mikroalbuminurija) što je ujedno prvi znak oštećenja bubrega. Naime, glomerulska hiperperfuzija i hiperfiltracija dovode do pojačanog prolaska albumina kroz glomerulske kapilare, a

potom i do morfoloških promjena koje smanjuju površinu glomerula za filtraciju kao što su zadebljanje bazalne membrane, hipertrofija glomerula i posljedična glomeruloskleroza. Kliničke manifestacije uključuju postupno smanjenje brzine glomerulske filtracije (GFR) te povećanje izlučivanja albumina mokraćom. Albuminurija je pretkazatelj pogoršanja bubrežne funkcije, ali ujedno i neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularni pobol i smrtnost bolesnika sa šećernom bolesti (73). Nakon što količina izlučenog albumina prijeđe 300 mg/24 sata, u mokraći je moguće odrediti i druge proteine plazme (proteinurija). S razvojem oštećenja bubrežne funkcije, bilježi se i porast arterijskog tlaka. Uslijed progresivnog smanjenja bubrežne sposobnosti filtriranja krvi sve se više otpadnih tvari metabolizma zadržava u organizmu. Daljnjim napredovanjem bolesti dolazi i do konačnog zatajenja bubrežne funkcije (Tablica 3). Toksično djelovanje povišene razine dušičnih spojeva kao krajnjih produkata metabolizma proteina uzrokuje uremiju, praćenu oštećenjem svih organskih sustava (npr. bubrežna anemija kao posljedica usporene eritropoeze, koronarna bolest uslijed hiperkalijemije, hipertenzija zbog gomilanja natrija u organizmu i povećanog volumena plazme i dr.). Aktivno liječenje završnog stadija kronične bubrežne bolesti podrazumijeva nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom ili transplantaciju bubrega. Najčešće kontraindikacije za bubrežno presađivanje su kardiovaskularne, maligne i infektivne bolesti (74). Kod osoba sa šećernom bolesti prevalencija terminalnog stadija bubrežne bolesti do deset je puta veća u odnosu na ostalu populaciju (39). Rizik za obolijevanje od dijabetičke nefropatije viši je u pacijenata koji boluju od ŠBT1, nego u onih koji boluju od ŠBT2. Međutim, zbog bitno više prevalencije ŠBT2 u općoj populaciji, ti bolesnici danas čine više od 50 % onih u kojih je potrebno započeti s dijalizom. Zbog pridružene koronarne bolesti koja je prisutna već u ranim stadijima dijabetičke nefropatije u starijih bolesnika sa ŠBT2, većina će ih umrijeti prije razvoja uremije (75). Osim dobre kontrole glukoze u krvi, za sprečavanje razvoja bubrežnog oštećenja potrebna je stroga kontrola krvnog tlaka. Kod osoba sa šećernom bolesti i hipertenzijom pri prvim znacima albuminurije potrebno je započeti primjenu antihipertenziva iz skupine ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora jer ovi lijekovi osim sistemskog snižavaju i intraglomerulski tlak dilatacijom eferentnih arteriola te tako djeluju nefroprotektivno (65). Usporedo sa sniženjem tlaka važno je ograničiti unos kuhinjske soli (na manje od 6 g na dan) i životinjskih proteina (na 0,8 g/kg tj. mase) čime se dodatno odgađa progresija nefropatije (73). Liječenje dijabetičke nefropatije predstavlja ogroman trošak po jednom bolesniku, odnosno bolesnici koji su na dijalizi najviše troše upravo na tu komplikaciju (49). U usporedbi s ostalim oboljelima od ŠB oni s kliničkom nefropatijom imaju 50 % veće zdravstvene izdatke (39).

TABLICA 3 Pojednostavljeni prikaz dijagnostičkih stadija kronične bubrežne bolesti (KBB)

STADIJ	OPIS	eGFR (mL/min/1,73 m^2)
1	Normalna ili povišena GF (glomerulska hiperfiltracija), uz znakove bubrežnog oštećenja A1: uredna (fiziološki normalna) do blago povećana albuminurija (UEA < 30 mg/24 h)	≥ 90
2	Blago smanjenje GF, uz znakove bubrežnog oštećenja (razdoblje kliničke latencije) A1: uredna (fiziološki normalna) do blago povećana albuminurija (UEA < 30 mg/24 h)	60–89
3	Umjereno smanjena GF (početna nefropatija uz održanu bubrežnu funkciju) A2: umjereno povećana albuminurija ili mikroalbuminurija (UEA 30–300 mg/24 h) Normalan ili povišen krvni tlak	30–59
4	Znatno smanjena GF (klinički evidentna nefropatija) A3: jako povećana albuminurija ili makroalbuminurija (UEA > 300 mg/24 h); proteinurija Hipertenzija; porast koncentracije dušičnih spojeva u serumu; stadij pripreme za nadomještanje bubrežne funkcije	15–29
5	Završni stadij KBB (uznapredovala glomeruloskleroza i konačno bubrežno zatajenje) Hipertenzija; razvijen uremički sindrom; liječenje dijalizom ili transplantacija bubrega	< 15

GF = glomerulska filtracija; eGFR = procijenjena brzina glomerulske filtracije; UEA = urinarna ekskrecija albumina, odnosno grami albumina određeni nakon skupljanja 24-satnog urina; prilagođeno prema (73, 75);

Napomena: tablično je prikazan najčešći tijek razvoja dijabetičke nefropatije; u svakom stadiju KBB moguća je prisutnost svake od tri kategorije albuminurije (A1 ili A2 ili A3) te normalan ili povišen krvni tlak; znakovi bubrežnog oštećenja uključuju patološke morfološke promjene, odstupanja u sastavu seruma ili urina (npr. mikroalbuminurija) te povijest transplantacije bubrega (76).

Promjene na malim krvnim žilama dovode i do oštećenja živaca koje one opskrbljuju, pa se kao komplikacija javljaju neuropatije na bilo kojem dijelu živčanog sustava. Učestalost dijabetičke neuropatije povećava se s dobi bolesnika, trajanjem ŠB i lošijom regulacijom glikemije. Procjenjuje se da nakon 25 godina ŠB oko 50 % bolesnika razvije neki oblik ovog poremećaja (77). Najučestalija neurološka

komplikacija je **dijabetička periferna neuropatija** (ili distalna simetrična polineuropatija) kod koje su zahvaćeni periferni osjetilni živci, dominantno distalno na udovima (osobito onih stopala). Neugodne senzacije poput hladnoće, obamrlosti, utrnuća, mravinjanja, žarenja, bockanja i bolnih grčeva u stopalima i potkoljenicama, tegobe su na koje se bolesnici tuže. Intenzitet smetnji najveći je u mirovanju i noću čime se remeti san i narušava cjelokupna kvaliteta života. Neuropatsku bol kod simptomatske (bolne) dijabetičke neuropatije moguće je, uz nefarmakološke postupke fizikalne medicine i rehabilitacije, liječiti i farmakološki pri čemu su lijekovi prvog izbora *pregabalin* kao antiepileptik i *duloksetin* kao selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (65). Razvojem gubitka osjeta dodira ili temperature zamagljena je percepcija ozljeda (npr. uslijed neprikladne obuće, pretjeranog opterećenja na stopalo) i povećana sklonost nastanku vrijedova, opeklina i infekcija koje se kasno uočavaju. Postupno se razara prirodna građa i funkcija stopala (**dijabetičko stopalo**), a nastalo se stanje dodatno pogoršava uz prisutnu perifernu arterijsku bolest. Naime, uslijed smanjene cirkulacije u nogama oslabljena je mogućnost prehrane svih struktura u stopalu (kosti, ligamenti, mišići, živci i krvne žile) te je otežano zarastanje oštećene kože i obrana od infekcije. Stoga se nezapažene sitne ozljede mogu lako prometnuti u duboke ulkuse uz brzo širenje infekcije, što u težim slučajevima rezultira razvojem gangrene i može zahtijevati amputaciju okrajine (78). U usporedbi s ostalom populacijom netraumatska amputacija je 10 do 20 puta češća kod oboljelih od ŠB te glavni uzok njihove invalidnosti. Osnovu prevencije i liječenja dijabetičke neuropatije predstavlja regulacija osnovne bolesti. Tako intenzivna kontrola glikemije (HbA1c < 7 %) može smanjiti rizik od amputacija za 35 %. Nadalje, svakodnevna njega i redoviti pregled stopala važni su u otkrivanju manjih ozljeda i sprječavanju napredovanja prema ulceracijama i infekciji (39).

Makrovaskularne komplikacije ŠB, nastale uslijed aterosklerotskih promjena na stjenkama većih krvnih žila, čine skupinu kardiovaskularnih bolesti. Ovisno o zahvaćenom arterijskom području, unutar KV bolesti razlikujemo koronarnu arterijsku bolest (arterije srca), cerebrovaskularnu bolest (arterije mozga) i perifernu arterijsku bolest (arterije ekstremiteta, u užem smislu). **Kardiovaskularne komplikacije** vodeći su uzrok pobola i smrtnosti osoba sa šećernom bolesti te značajno utječu na kvalitetu života i troškove liječenja oboljelih (79). U trenutku postavljanja dijagnoze ŠBT2 nerijetko je u oboljelih već prisutna i kardiovaskularna bolest. Podaci upućuju na to da se ona razvije u više od 60 % oboljelih (14). Visoka učestalost KV bolesti u općoj populaciji posljedica je kontinuiranog povećanja broja oboljelih od šećerne bolesti (80). Akutni infarkt miokarda je dva do tri puta češći u osoba sa šećernom bolesti nego u općoj populaciji i ima lošiju prognozu, posebice u žena. Često se očituje manje specifičnim simptomima, obično nastaje tijekom večeri i često je bez upozoravajuće boli. ŠB je istaknuti rizični čimbenik za

ishemijski moždani udar uz viši mortalitet, lošiji neurološki ishod i teži invaliditet od onog bez ŠB. Osobe sa šećernom bolesti imaju dva do četiri puta veću incidenciju periferne arterijske bolesti. Karakteristično je prisutna ekstenzivna kalcifikacija krvnih žila i vaskularne su smetnje smještene više distalno. Neki od simptoma ishemije nogu su umor ili bol prilikom hodanja, a kod teže ishemije i bol u mirovanju, osjećaj hladnoće, gubitak dlaka, deformiteti noktiju i sporo cijeljenje rana. Mnogi su bolesnici asimptomatski te stoga neprepoznati kao rizična populacija kojoj je nužna odgovarajuća farmakoterapija. Učestalost se povećava s dobi (iznad 50 godina), trajanjem ŠB i pridruženom perifernom neuropatijom, a rizik je dodatno veći uz hipertenziju, dislipidemiju, preboljeli srčani ili moždani udar, pozitivnu obiteljsku anamnezu te uz pušenje, nedostatak fizičke aktivnosti i prekomjernu težinu. Bolest perifernih arterija pokazatelj je općeg aterosklerotskog stanja i ujedno prediktor ukupnog KV rizika jer bolesnici često istodobno imaju i koronarnu i/ili cerebrovaskularnu bolest (79). Kardiovaskularne komplikacije javljaju se u osoba sa šećernom bolesti i do 15 godina ranije nego u nedijabetičara te su upravo one najvećim dijelom odgovorne za preuranjenu smrtnost oboljelih (5-10 godina kraći životni vijek u odnosu na osobe bez ŠB) (53). U mlađoj populaciji sa ŠBT1 (8–43 godine) svake godine od KV bolesti umire do pet osoba na njih tisuću. Među osobama srednje životne dobi (50–69 godina) sa ŠBT2, koji žive u zemljama srednjeg i visokog dohotka, učestalost smrtnosti od KV bolesti je do 27 osoba na njih tisuću godišnje (trećina umire od moždanog udara, a četvrtina od koronarne arterijske bolesti) (39). Prevencija i liječenje KV komplikacija sastoje se od suzbijanja više čimbenika rizika zahtijevajući multidisciplinarni pristup osobama sa šećernom bolesti. Uz kontrolu glikemije, potrebna je primjena antihipertenziva, statina i inhibitora agregacije trombocita te usvajanje općih načela zdravog načina života (prestanak pušenja, svakodnevna tjelesna aktivnost, regulacija težine, smanjeni unos alkohola, soli, zasićenih i trans-masti). Snižavanje tlaka u osoba sa šećernom bolesti ispod 140/90 mmHg dokazano smanjuje KV događaje i dijabetičku nefropatiju te je stoga kod viših vrijednosti tlaka opravdana primjena antihipertenziva. **Hipertenzija** kod ŠBT1 obično je posljedica dijabetičke nefropatije, a u ŠBT2 često je pridružena ostalim kardiometaboličkim čimbenicima rizika. Antihipertenzivi koji smanjuju KV rizik kod oboljelih od šećerne bolesti su ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora (prva linija liječenja u slučaju dodatno prisutne albuminurije), tiazidima slični diuretici (indapamid, klortalidon) i dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala. Ako je procijenjena brzina glomerulske filtracije manja od 30 mL/min/1,73 m^2, antihipertenzivi prvog izbora su diuretici Henleove petlje (furosemid). **Dislipidemija** je drugi česti komorbiditet u bolesnika sa šećernom bolesti. Karakterizirana je povišenim razinama triglicerida, niskim HDL-kolesterolom i povišenim vrijednostima aterogenoga LDL-kolesterola. Primjena statina preporučljiva je u osoba sa šećernom bolesti starijih od 40 godina, bez ili sa dodatnim

čimbenicima KV rizika (pušenje, obiteljska anamneza KV bolesti, hipertenzija, dislipidemija, albuminurija) te ako je već prisutna KV bolest. Primjena acetilsalicilne kiseline (obično 100 mg/dan) i/ili klopidogrela (75 mg/dan) indicirana je za sekundarnu prevenciju u osoba sa ŠB i anamnezom KV bolesti (pretrpjeli srčani ili moždani udar ili dokazana periferna arterijska bolest). Terapija acetilsalicilnom kiselinom u svrhu primarne prevencije preporučljiva je kod osoba sa šećernom bolesti starijih od 50 godina i s barem jednim dodatnim čimbenikom KV rizika (66).

Hiperglikemija nepovoljno utječe na obrambene sposobnosti organizma kroz različite patogenetske mehanizme kao što su smanjena proizvodnja interleukina i funkcija fagocita, povećana virulencija nekih patogena, insuficijencija krvotoka uslijed angiopatija (otežano prodiranje antibiotika do inficiranog mjesta), smanjeno antibakterijsko djelovanje urina i dr. Stoga su osobe sa šećernom bolesti sklone infektivnim bolestima, poglavito respiratornim infekcijama (npr. tuberkulozi), infekcijama urinarnog trakta, infekcijama kože i mekih tkiva (npr. bakterijskoj infekciji stopala), gljivičnim infekcijama (npr. vaginalnoj kandidijazi) i paradontnoj bolesti. Veća je i incidencija očnih bolesti nevezanih o dijabetičku retinopatiju (npr. očna mrena i glaukom), hepatobilijarnih bolesti (nealkoholna masna jetra ili steatoza i nealkoholni steatohepatitis), depresije i demencije (39).
Prema zadnje dostupnim nacionalnim podacima iz 2010. god. u Hrvatskoj su kronične komplikacije prisutne kod 56 % osoba sa ŠBT2. Najučestalija je retinopatija s prevalencijom od 32 %, a slijepo je 1,6 % bolesnika sa ŠBT2. Periferna neuropatija druga je po učestalosti komplikacija s prevalencijom od 31 %. Ona je važan rizični čimbenik za razvoj dijabetičkog stopala i posljedične amputacije koja je u Hrvatskoj provedena u 2,3 % bolesnika. Moždani udar imalo je gotovo 7 % bolesnika te skoro 5 % srčani udar ili koronarnu premosnicu/angioplastiku. Podaci Nacionalnog registra za nadomještanje bubrežne funkcije upućuju na ŠB kao primarni uzrok bolesti bubrega. U 2010. godini ŠB je odgovorna za gubitak bubrežne funkcije kod 30 % novodijagnosticiranih bubrežnih bolesnika (53).

S obzirom na učestalost i ozbiljnost komplikacija ŠB i njihovih posljedica, uz primarnu prevenciju i rano otkrivanje bolesti, neophodno je pravovremeno započeti liječenje i optimalno regulirati sve metaboličke pokazatelje. Liječenje povišenih razina glukoze i lipida u krvi te visokog tlaka, probir i rano liječenje retinopatije, probir proteina u urinu, prevencija razvoja dijabetičkog stopala i amputacije donjih udova te prestanak pušenja prepoznati su kao učinkovite i ekonomične mjere sekundarne prevencije (81).

1.5. PREVENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI I KOMPLIKACIJA

Epidemiološki podaci diljem svijeta pokazuju kontinuirani porast prevalencije šećerne bolesti, većinom tipa 2. To je naročito izraženo u tranzicijskim zemljama poput azijskih, koje se suočavaju s brzim prijelazom iz tradicionalnog u zapadnjački način života. Dok nema intervencije koja bi mogla u potpunosti spriječiti pojavu ŠBT1, zdrave prehrambene navike, dovoljna tjelesna aktivnost i održavanje normalne tjelesne težine mogu smanjiti rizik obolijevanja od ŠBT2 (5).

Promjena načina života povezana s urbanizacijom utjecala je na fizički izgled velikog broja osoba srednje i starije životne dobi te pojavu najznačajnijih kroničnih bolesti suvremenog društva. Među njima se posebno ističu KV bolesti i ŠBT2 budući da su vodeći uzrok invalidnosti i smrti (12). Višesatni rad na računalu, pretjerano gledanje televizije i upotreba automobilskog prijevoza sve su zastupljeniji. Sedentaran (sjedilački) način života i prekomjeran unos industrijski obrađene hrane značajno doprinose porastu tjelesne težine, s popratnim nepovoljnim učincima na zdravlje (9). Prekomjerna tjelesna masa (BMI 25,0–29,9 kg/m^2) i pretilost (BMI ≥ 30,0 kg/m^2) uz prateće komplikacije nisu više pojave koje pogađaju samo zapadne ili razvijene zemlje, već i stanovništva država niskih i srednjih prihoda (82). Usporedo s porastom tjelesne težine javlja se metabolička otpornost na djelovanje inzulina. Na svakih 10 kg porasta tjelesne težine povećava se masa β-stanica gušterače za 10–30 % kao kompenzatorni odgovor na inzulinsku rezistenciju (83). Inzulinska rezistencija u debljini manifestira se na razini mišićnog tkiva (smanjeno iskorištavanje i skladištenje glukoze), jetre (nemogućnost inhibicije endogene produkcije glukoze) i gušterače (postupno smanjenje funkcije β-stanica). Povećana raspoloživost glukoze dovodi do porasta razine triglicerida koji se, osim u potkožnom masnom tkivu, nakupljaju u abdominalnom masnom tkivu (visceralno) i u unutarnjim parenhimatoznim organima (ektopično), a posebno u jetri i gušterači gdje iskazuju svoju lipotoksičnost. U jetri nastaje steatoza i drugi poremećaji koji dovode do disfunkcije hepatocita, dok masna infiltracija gušterače dovodi do disfunkcije β-stanica (84). Tako dugo dok β-stanice mogu stvoriti dovoljno inzulina za povećane potrebe tijela osoba će biti pretila, ali bez znakova ŠB. Ovisno o genetskom naslijeđu, određeni stupanj pretilosti dovest će do relativnoga manjka inzulina u tijelu (nedovoljno inzulina za povećane potrebe pretiloga tijela) te nemogućnosti održavanja odgovarajućeg metabolizma glukoze, masti i bjelančevina uz pojavu ŠBT2 u pretile osobe (85). Stoga je ŠBT2 izrazito učestala u pretilih osoba i to onih s visceralnim tipom pretilosti. Prema podacima CroDiab registra iz 2016. god. manjina bolesnika sa ŠBT2 ima urednu tjelesnu težinu (14,3 %), dok ih je većina prekomjerno teška (37,5 %) i pretila (48,2 %) (51). Mnoge su studije pokazale da svako smanjenje tjelesne težine pridonosi popravljanju metaboličkih parametara i inzulinske rezistencije te svih njenih

posljedica (86, 87). Ako se stanje predijabetesa utvrdi na vrijeme i odmah započne s promjenom životnog stila, u velikoj se mjeri može suzbiti razvoj ŠBT2, a predijabetes se može i potpuno povući. Zabrinjavajuća je činjenica da se u skladu s nezdravim načinom života predijabetes pojavljuje u sve mlađoj populaciji: podaci govore kako je zabilježen u 25 % izrazito pretile djece i u 21 % izrazito pretilih adolescenata (88). Stoga se naglašava da prevencija ŠBT2 podrazumijeva prevenciju debljine u djetinjstvu (28).

Zbog nepovoljnog utjecaja na inzulinsku osjetljivost prekomjerna konzumacija alkohola također pogoduje razvoju ŠBT2 (89). S druge strane, konzumiranje umjerene količine vina uz obrok (jedno piće za žene i dva pića za muškarce dnevno; op. standardno piće otprilike odgovara 1,5 dL vina) ima pozitivan učinak na prevenciju ŠBT2 i KV komplikacija (90). U oboljelih koji su na terapiji inzulinom ili inzulinskim sekretagozima preporučljivo je izbjegavati unos alkohola jer metaboliti alkohola blokiraju glukoneogenezu čime se povećava rizik hipoglikemije. Pušenje kao izraziti čimbenik aterosklerotskih promjena svih krvnih žila u tijelu povećava rizik od mikro- i makrovaskularnih komplikacija ŠB. Stoga je savjetovanje o prestanku pušenja neizostavno u rutinskoj skrbi oboljelih od ŠB, osobito s ciljem odgađanja razvoja komplikacija (91, 92).

1.5.1. Prevencija prehranom

U proteklih 50 godina drastično se povećala potrošnja šećera u svijetu. Šećer je široko zastupljen u koncentriranom obliku industrijski obrađene hrane, osobito u zaslađenim napitcima. Prekomjerna potrošnja ove brze, jeftine i stoga lako dostupne hrane u podlozi je rastuće epidemije svih sastavnica metaboličkog sindroma. Znanstveno je potvrđena povezanost između potrošnje jednostavnih, slobodnih šećera (glukoza, fruktoza, saharoza, glukozni ili fruktozni sirup) općenito i u sastavu zaslađenih napitaka i povećanog rizika za razvoj ŠBT2 (9). Naime, metabolička posljedica prehrane s visokim udjelom rafiniranih ugljikohidrata (probavljivi šećeri bez pratećih vlakana i nutrijenata) je pojačana sinteza masnih kiselina u jetri i porast triglicerida u plazmi što u konačnici doprinosi inzulinskoj rezistenciji (93). Kao odgovor na sve veću prevalenciju debljine i s njome povezanih javnozdravstvenih problema, WHO je donio preporuku o ograničenju dnevnog unosa slobodnih šećera do najviše 10 % ukupnog energijskog unosa, a daljnje smanjenje do 5 % ima dodatnu korist po zdravlje (5).

Prehrana koju karakterizira visok unos složenih, dugo resorbirajućih ugljikohidrata i prehrambenih vlakana iz voća, povrća i cjelovitih žitarica može poboljšati funkciju β-stanica kod osoba s narušenom tolerancijom na glukozu te stoga može biti korisna u terapiji istih (94). Zdrava prehrana također podrazumijeva nizak sadržaj zasićenih masnih kiselina, hidrogeniranih ili trans-masti, kolesterola, soli i

jednostavnih šećera. Osnovna svrha primjene načela pravilne prehrane je postizanje prihvatljivih vrijednosti metaboličkih parametara (glikemije, krvnog tlaka i lipida), postizanje i održavanje ciljeva tjelesne težine te odgoda ili sprječavanje ŠB i kroničnih komplikacija. Jedan od načina prehrane koji zadovoljava iznad navedene ciljeve je mediteranska prehrana. Karakterizira je obilje biljne, sezonski svježe hrane, svježe ili suho voće kao tipičan dnevni desert te šećer ili med konzumiran samo za posebne prigode. Nadalje se odlikuje visokim unosom mononezasićenih masnih kiselina, prvenstveno iz maslina i maslinovog ulja, dnevnom konzumacijom voća, povrća, cjelovitih žitarica, mliječnih proizvoda (uglavnom sira i jogurta), tjednom konzumacijom ribe, mesa peradi, orašastih plodova i mahunarki, relativno niskim unosom crvenog mesa te umjerenom konzumacijom vina (pretežno 1-2 čaše crnog vina dnevno uz jelo). Ukupan udio masti u ovakvoj prehrani čini 25 % do 35 % ukupnih kalorija (katkada i do 40 %), od čega na zasićene masnoće otpada tek 8 % kalorija (26). Dostupne meta-analize opservacijskih i randomiziranih studija upućuju na dobrobiti mediteranske prehrane u pretilih bolesnika te povoljno djelovanje na sve komponente metaboličkog sindroma (95, 96).

Osnovni principi pravilne prehrane temelj su i liječenja šećerne bolesti. Riječ je o uravnoteženoj prehrani koja se bitno ne razlikuje od prehrane zdravih osoba, odnosno koja se savjetuje svima kako bi postigli i održali dobro zdravlje i spriječili razvoj kroničnih bolesti. Pri tome je osobito važno prilagoditi jelovnik potrebama bolesnika kroz anamnezu njegovih sklonosti (osobnih, kulturoloških, religioznih), zdravstvenih ciljeva, pristupa zdravim izborima te spremnosti i sposobnosti za promjenu. Individualnim pristupom oboljelima se pomaže u pridržavanju zdravih prehrambenih navika kroz dugi period. Na porast glukoze u krvi najviše utječe količina ugljikohidrata u obroku pa je bolesnika potrebno naučiti prepoznavati i računati vrijednosti ugljikohidrata. Prema količini ugljikohidrata bolesnik može samostalno prilagoditi terapiju bolesti. Za bolesnike na inzulinskoj terapiji, koji brzodjelujući inzulin primaju prije obroka ili one na inzulinskoj pumpi, važno je naučiti koliko je potrebno primiti inzulina za pojedini obrok ugljikohidrata, a da razina glukoze u krvi nakon obroka ne prelazi 7 mmol/L. Inzulinsko-ugljikohidratni omjer bazira se na individualnim potrebama i metaboličkom odgovoru organizma. Odnos se također može promijeniti s porastom tjelesne težine i većom potrebom za inzulinom (pojava inzulinske rezistencije), tijekom hormonalnih oscilacija (menstrualni ciklus i sl.) ili tijekom akutnih bolesti, a potreba za inzulinom bit će smanjena tijekom pojačane tjelesne aktivnosti. Računa se kako u prosjeku jedna jedinica inzulina pokriva 15 g ugljikohidrata ili jednu ugljikohidratnu jedinicu. Ovisno o tome koliko se ugljikohidratnih jedinica konzumira u obroku, potrebno je rasporediti količinu inzulina za svaki obrok. Ne preporučuje se uzimanje hrane koja sadrži koncentrirane šećere, pa ipak i to je dozvoljeno u slučaju

napornog tjelesnog rada ili hipoglikemije. Preporučuje se hrana niskog glikemijskog indeksa koja uzrokuje postupan i blag porast glukoze u krvi i time zahtjeva manje inzulina. Prosječna promjena razine glukoze u krvi tijekom određenog perioda u odnosu na razine nakon konzumacije kontrolne hrane, obično bijelog kruha ili glukoze, daje glikemijski indeks (GI) namirnice. Bijeli kruh ima glikemijski indeks 100 %, pa se GI za svaku namirnicu izražava kao postotak te vrijednosti. Vrijednost GI-a namirnice ovisi o nizu čimbenika od kojih su najvažniji: vrsta sadržanih šećera, sadržaj vlakana i mineralnih tvari (smanjuje se kako namirnica sadržava više vlakana i minerala), nazočnost bjelančevina i masti, te način pripreme hrane. Namirnice koje sadrže topiva vlakna, poput graha, imaju niski GI, a one koje obiluju određenim vrstama škroba, npr. krumpir, imaju visoki GI čija je vrijednost još i veća nakon termičke obrade. Porast glukoze u krvi nije određen samo glikemijskim indeksom, već i količnom ugljikohidrata u namirnici. Glikemijsko opterećenje produkt je glikemijskog indeksa i sadržaja ugljikohidrata pa predstavlja kvalitetu i kvantitetu ugljikohidrata u pojedinoj namirnici. Jedan od dobrih primjera je mrkva koja ima visoki GI, a predstavlja malo glikemijsko opterećenje po obroku jer sadrži male količine šećera. Jedna jedinica glikemijskog opterećenja jednaka je glikemijskom učinku od jednog grama ugljikohidrata iz bijelog kruha, koja se uzima kao referentna mjera (97).

1.5.2. Prevencija tjelesnom aktivnošću

U kombinaciji s pravilnom prehranom, a u svrhu postizanja i održavanja optimalne tjelesne težine i zdravlja općenito, višestruke su prednosti uključivanja tjelesne aktivnosti u životni stil svakog pojedinca. Korist od svakodnevne tjelesne aktivnosti u pretilih osoba s metaboličkim sindromom očituje se u sniženju razine glukoze i inzulina u krvi, poboljšanju inzulinske osjetljivosti, popravljanju lipidnog profila. Tjelesna aktivnost ujedno povoljno djeluje na regulaciju krvnog tlaka i smanjenje kardiovaskularnih ishoda metaboličke neravnoteže (83, 98). Prema Cochraneovu sustavnom pregledu tjelesna aktivnost dovodi do sniženja dijastoličkog arterijskog krvnog tlaka za 2 mmHg, triglicerida za 0,2 mmol/L i GUP natašte za 0,2 mmol/L (99). Zdravim stilom života koji uključuje redovitu tjelesnu aktivnost može se spriječiti ili odgoditi pojava ŠBT2 u kasnijoj životnoj dobi za čak 30–60 % (100, 101). U liječenju metaboličkog sindroma preporučuje se redovita aerobna aktivnost srednjeg intenziteta: barem 30 min neprekidno (poželjno ≥ 60 min), 5 dana u tjednu (poželjno svakodnevno) (102, 103).

Zbog povećanih se energijskih potreba potrošnja glukoze u mišićima tijekom fizičke aktivnosti povećava i do 20 puta. Na početku vježbanja mišićima je glavni izvor glukoze mišićni glikogen. Nakon nekog vremena glavni izvor energije postaje glukoza stvorena u jetri; najprije glukoneogenezom iz jetrenog

glikogena te potom iz masti i amniokiselina. Pri dugotrajnijoj fizičkoj aktivnosti glavni izvor energije postaju masne kiseline. Unatoč povećanoj potrošnji, kod zdravih ljudi razina glukoze u krvi tijekom tjelovježbe ostaje trajno dovoljno visoka da bi zadovoljila potrebe moždanog tkiva za glukozom. Metaboličke promjene čiji je cilj održavanje normoglikemije tijekom tjelovježbe posredovane su hormonima. Kod zdravog čovjeka pri fizičkoj aktivnosti smanjuje se izlučivanje inzulina, a povećava izlučivanje kontrainzularnih hormona glukagona i kateholamina što dovodi do povećane produkcije glukoze u organizmu s ciljem zadovoljavanja povećanih potreba za glukozom. Osim povećanog izlučivanja kontrainzularnih hormona, tijekom fizičke aktivnosti dolazi i do pojačane osjetljivosti mišićnih stanica na inzulin. Smatra se da na nivou stanične membrane dolazi do pojačane ekspresije i aktivacije signalnih proteina odgovornih za transport glukoze u mišićnu stanicu i metabolizam glukoze u stanici (primjerice, povećava se translokacija membranskog prijenosnika glukoze GLUT-4 iz intracelularnih vezikula na površinu stanice) (104). Pojačana osjetljivost mišićne stanice na inzulin omogućuje brže ulaženje glukoze u mišiće gdje se pojačano troši za stvaranje energije. Pojačanom mišićnom aktivacijom povećava se i aktivnost mišićne lipoprotein lipaze, što utječe na sniženje razine triglicerida. Redukcijom cirkulirajućih triglicerida smanjena je količina vezanog HDL-a za trigliceride pa količina slobodnog HDL-a raste (105).

Kao što je iznad opisano otpornost na djelovanje inzulina smanjuje se tijekom tjelesne aktivnosti te ostaje smanjena kroz 48 sati, kada se ponovno povećava implicirajući da se tjelovježba treba provoditi svakodnevno, a najkasnije svakih 48 sati. Zato je bitno da nikad ne prođe više od dva uzastopna dana bez tjelovježbe (85).

Tjelesnu aktivnost potrebno je ugraditi u svakodnevni život, a tome doprinosi stvaranje zdravog okružja u kojem je aktivno življenje pristupačno svakoj osobi. Neki od primjera su osigurane staze za šetnju i biciklizam, sportski i rekreacijski sadržaji u školi, motivacijske poruke postavljene na poslu uz stepenište ili dizalo koje potiču hodanje stepenicama i sl. Vrsta tjelesne aktivnosti, način i intenzitet ovisit će o stilu života, zdravstvenome stanju i fizičkoj kondiciji pojedinca. Neke od općenitih preporuka WHO-a o tjelesnoj aktivnosti različitih dobnih skupina uključuju sljedeće:

- najmanje 60 min umjerene do intenzivne aktivnosti dnevno za djecu i mlade u dobi od 5 do 17 godina;
- najmanje 150 min umjerene aerobne aktivnosti (npr. brzo hodanje, vrtlarenje, planinarenje i sl.), raspoređeno tijekom tjedna, za odrasle osobe dobi od 18 do 64 godine;
- ista količina tjelesne aktivnosti za osobe starije životne dobi, prilagođena njihovoj sposobnosti i okolnostima, uz naglasak na vježbe jačanja mišića i postizanja ravnoteže (5).

Povoljni učinci tjelesne aktivnosti posebno su važni u regulaciji ŠBT2, u kojoj je osnovni patogenetski poremećaj inzulinska rezistencija (106). Zbog povećanja osjetljivosti mišićnih stanica na inzulin tijekom tjelovježbe, kod bolesnika sa ŠBT2 na terapiji inzulinskim sekretagozima ili inzulinom postoji rizik od nastanka hipoglikemije. Da bi se taj rizik smanjio potrebno je kontrolirati vrijednost glukoze u krvi prije i nakon tjelovježbe te dozu inzulinskog sekretagoga, odnosno inzulina, prilagoditi intenzitetu i trajanju tjelovježbe (smanjiti ili preskočiti), ili pak uzeti dodatni ugljikohidratni obrok prije ili nakon tjelovježbe.

Kod zdravih osoba se tijekom tjelovježbe smanjuje lučenje inzulina i povećava lučenje kontrainzularnih hormona koji pospješuju glukoneogenezu i na taj način se zadovoljavaju povećane potrebe organizma za glukozom. Kod bolesnika sa ŠBT1 postoji apsolutni nedostatak inzulina i bolesnici su na parenteralnoj supstituciji inzulinom. Zbog toga kod njih ne može doći do prirodnog metaboličkog odgovora na tjelovježbu u vidu smanjenja lučenja inzulina, nego je količina inzulina u organizmu za vrijeme tjelovježbe ovisna isključivo o dozi inzulina koju bolesnik parenteralno primi. Ukoliko je primijenjena doza previsoka, postoji rizik od razvoja hipoglikemije jer će tjelovježba povećati učinak inzulina, a relativni suvišak inzulina spriječit će glukoneogenezu. Hipoglikemija se stoga može pojaviti za vrijeme i nakon vježbanja i to čak nakon 24 sata. Preporučuje se da svaki bolesnik individualno prati i bilježi učinak tjelovježbe na glikemiju, te prema vlastitim iskustvima modificira terapiju. Drugi problem koji može nastati pri tjelovježbi kod bolesnika sa ŠBT1 je hiperglikemija i ubrzani razvoj dijabetičke ketoacidoze. Kod loše regulirane ŠBT1, kad su vrijednosti glukoze u krvi povišene prije početka tjelovježbe i kada bolesnik ne primi dovoljno inzulina, tjelovježba može pogoršati hiperglikemiju zbog aktivacije kontrainzularnih hormona. Za razliku od ŠBT2, u kojoj bolesnici uglavnom imaju nešto endogenog inzulina čiji će se učinak još povećati tjelovježbom, kod bolesnika s nereguliranom ŠBT1 i nedovoljnom dozom inzulina tjelovježba neće umanjiti visoku glikemiju, nego čak može dovesti do metaboličke acidoze. Stoga je tjelovježbu kod bolesnika sa ŠBT1 potrebno odgoditi sve dok regulacija glikemije nije zadovoljavajuća (107). Prije započinjanja sustavnog programa tjelovježbe kod bolesnika sa šećernom bolesti potrebno je evaluirati postojanje mogućih dijabetičkih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, te vrstu i intenzitet tjelovježbe prilagoditi tome. Tako je, primjerice, vježbanje snažnog intenziteta kontraindicirano kod bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom retinopatijom zbog rizika od retinalne hemoragije. Istraživanja su pokazala da hodanje umjerenog intenziteta ne povećava rizik od ponovne ulceracije stopala kod dijabetičkih bolesnika s perifernom neuropatijom koji koriste prikladnu obuću. Nadalje, zabilježeno je da 150 min umjerenog vježbanja tjedno poboljšava mjerene kliničke ishode kod predijabetičkih pacijenata s početnim stadijem periferne neuropatije (92).

Unatoč povoljnim učincima tjelesne aktivnosti na regulaciju glikemije i ostalih metaboličkih parametara, većina je bolesnika nedovoljno fizički aktivna. Podaci desetogodišnje studije s 255 dijabetičkih pacijenata uključenih u program edukacije o važnosti tjelovježbe, govore o padu pridržavanja savjetovane tjelesne aktivnosti na manje od 50 % nakon tri mjeseca te na manje od 20 % nakon godinu dana (108). Prema opservacijskom istraživanju o životnim navikama osoba sa šećernom bolesti u Hrvatskoj, među čimbenicima rizika (nezdrava prehrana, pušenje, prekomjerno uživanje alkohola, tjelesna neaktivnost) kod najvećeg je broja ispitanika (44,8 %) zapažena nedovoljna tjelesna aktivnost kao najčešće rizično ponašanje (91). Usporedo s visokim udjelom neaktivnih dijabetičkih bolesnika većina ih je pretilo i ne postiže ciljne vrijednosti u liječenju (51). Stoga je izuzetno važno da zdravstveni djelatnici (liječnici, medicinske sestre, ljekarnici) kroz kontinuiranu edukaciju bolesnika naglašavaju značaj redovne tjelesne aktivnosti u regulaciji ŠB. Radi bolje suradljivosti, pacijente je uputno savjetovati da se bave fizičkom aktivnošću koju vole (npr. šetnje sa psom, odlazak u prirodu s prijateljima, vožnja biciklom i sl.) (109).

1.5.3. Liječenje pretilosti

Uspješnost u prevenciji i liječenju predijabetesa i ŠBT2 uvelike će ovisiti o regulaciji tjelesne težine jer je prekomjerna akumulacija masnog tkiva povezana s nastankom inzulinske rezistencije. Zbog toga je izuzetno važno spriječiti razvoj pretilosti od najranije dječje dobi, a u osoba koje su već pretile poduzeti sve mjere liječenja s ciljem smanjenja masnog tkiva i prevencije komplikacija debljine, uključujući i ŠBT2. Osnovni koraci k tome cilju su uravnotežena prehrana sa smanjenim kalorijskim unosom i primjerena tjelesna aktivnost. Uz promjenu životnih navika, kod nekih je pacijenata potrebna i **farmakološka terapija debljine** (83). U zemljama članicama Europske unije (EU), temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA), centraliziranim postupkom odobreni su sljedeći lijekovi za liječenje pretilosti (110-112):

- orlistat - inhibitor gastrointestinalne lipaze (ATK: A08AB; lijekovi protiv pretilosti s perifernim djelovanjem);
- naltrekson/bupropion - kombinacija opioidnog antagonista i selektivnog inhibitora ponovne pohrane kateholamina (ATK: A08AA; lijekovi protiv pretilosti s centralnim djelovanjem; op. anoreksik centralnog djelovanja *sibutramin* povučen je 2010. god. s tržišta EU zbog povećanog rizika za razvoj ozbiljnih kardiovaskularnih incidenata u pretilih pacijenata);
- liraglutid - agonist GLP-1 receptora (ATK: A10BJ; antidijabetici, analozi humanog GLP-1).

Ovi su lijekovi indicirani za kontrolu tjelesne težine u odraslih pretilih bolesnika s početnim BMI ≥ 30 kg/m^2 ili ≥ 27 kg/m^2 i prisutnim najmanje jednim komorbiditetom povezanim s debljinom

(npr. predijabetes ili ŠBT2, dislipidemija i hipertenzija). Primjenu ovih lijekova potrebno je prekinuti ako bolesnici nakon tri mjeseca terapije ne izgube barem 5 % svoje početne tjelesne težine (113). Barijatrijska kirurgija (prema grč. βάρΟς - težina), odnosno kirurški zahvati koji se provode s ciljem smanjenja tjelesne težine, obično se razmatraju kad svi drugi oblici liječenja ne uspiju. Osobe primjerene za kirurški zahvat liječenja debljine su izrazito pretili, odnosno s BMI > 40 kg/m^2 ili > 35 kg/m^2 i popratnim bolestima koje ugrožavaju život bolesnika. Neke od kontraindikacija za kirurško liječenje debljine su mentalni poremećaji, primjerice klinički značajna depresija. Zahvat se najčešće izvodi laparoskopski i postoji nekoliko tipova operacija koje se mogu svrstati u tri skupine: restriktivni (ograničavaju unos hrane reduciranjem obujma želuca, primjerice laparaskopska uzdužna resekcija želuca), malapsorpcijski (temelje se na zaobilaženju različitih dijelova tankoga crijeva gdje se odvija apsorpcija hranjivih tvari) i njihove kombinacije. Ovim postupcima mijenja se anatomija gastrointestinalnog trakta, a time i dinamika i put prolaza hrane te posljedično smanjuje ukupni kalorijski unos. U kontekstu endokrine funkcije probavnog sustava, a naglašavajući šire metaboličke koristi kirurškog liječenja debljine, odnedavno je uveden pojam **metabolička kirurgija**. Upravo modulacija lučenja inkretina i drugih crijevnih hormona koji imaju ulogu u regulaciji glikemije i energijske homeostaze u organizmu objašnjava činjenicu da barijatrijski kirurški zahvati imaju povoljan učinak na regulaciju glikemije povrh samog učinka na gubitak tjelesne težine. Štoviše, u značajnog broja bolesnika dolazi do svojevrsne remisije ŠB te oni više nemaju potrebu za antidijabeticima (114). Povoljan učinak na regulaciju glikemije zamijećen već u ranom postoperativnom periodu objašnjava se brzim dotokom hrane u distalne dijelove tankog crijeva i posljedičnom modulacijom lučenja inkretina (115). Sukladno navedenom, smjernice vodećih stručnih društava danas pozicioniraju metaboličku kirurgiju u algoritmu liječenja pretilih dijabetičara s BMI ≥ 40 kg/m^2 neovisno o postignutoj razini glikemijske kontrole te onih s BMI 35,0–39,9 kg/m^2 i nezadovoljavajućom kontrolom glikemije unatoč promjeni životnih navika i antidijabetičkoj farmakoterapiji. Poboljšanje glikemije gubitkom težine vjerojatnije je u ranom tijeku ŠBT2 kada je funkcija β-stanica uslijed inzulinske rezistencije oštećena reverzibilno i stoga sposobnost lučenja inzulina još uvijek očuvana (113). Bilo kojom danas preporučljivom metodom smanjenja masnog tkiva važno je ne samo postići već i održati željeni cilj za što je neophodna motiviranost i suradljivost bolesnika.

1.5.4. Edukacija i samopraćenje

Zdravstvena edukacija temelj je uspješne prevencije i liječenja ŠB. Djecu predškolske i školske dobi potrebno je usmjeriti prema usvajanju pravilnih prehrambenih navika i kulture kretanja. Javnozdravstvenim akcijama za suzbijanje pušenja i drugih rizičnih ponašanja potrebno je kod što više ljudi potaknuti motivaciju za brigu o vlastitom zdravlju (88). Bolesnike s predijabetesom treba savjetovati o važnosti umjerenog smanjenja tjelesne težine (definirano kao održivi gubitak 7 % početne tjelesne mase, odnosno 5 % u prisutnoj ŠB) i povećanja tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta (npr. bržeg hodanja) na barem 150 min tjedno. Zbog znanog rizika progresije predijabetesa u ŠB preporučuje se nadzor glikemije najmanje jednom godišnje. Terapija metforminom u svrhu prevencije ŠBT2 preporučuje se kod visokorizičnih predijabetičkih pacijenata (npr. izrazito pretilih, s anamnezom GDM-a) i/ili ako se promjenom načina života ne postižu zadovoljavajući rezultati. Dodatnu pažnju treba posvetiti i drugim KV čimbenicima rizika kao što je pušenje (116).

Podaci o posljedicama šećerne bolesti u RH, uključujući morbiditet i mortalitet, pokazuju da se manje od 50 % oboljelih pridržava osnovnih principa liječenja (prehranom i tjelesnom aktivnošću), dok tek jedna četvrtina osoba sa ŠBT2 postiže dobru regulaciju bolesti. Kao jedan od razloga nameće se nedovoljno znanje oboljelih o ovoj kompleksnoj bolesti čime izostaje bolesnikova osobna briga za zdravlje. Iz toga proizlazi da su, uz pridržavanje preporuka za liječenje, edukacija i samozbrinjavanje bolesnika ključni za poboljšanje ishoda liječenja ŠB (48).
Razumijevanjem važnosti zdravog načina života, pridržavanja propisane farmakoterapije, samokontrole glukoze u krvi te redovitog liječničkog nadzora metaboličkih parametara i znakova mogućih komplikacija osobe sa šećernom bolesti preuzimaju veću odgovornost za vlastito zdravlje. Kontinuiranom edukacijom postignuta suradljivost bolesnika unaprjeđuje i produljuje život oboljelih, dok istovremeno smanjuje troškove njihove zdravstvene skrbi (5).

Zdrave navike kao što su redovna tjelovježba, uravnotežena prehrana i nepušenje općenito doprinose zdravlju svakog pojedinca. Ove jednostavne mjere dokazano su učinkovite u prevenciji ŠBT2 te prevenciji kroničnih komplikacija i preuranjene smrti koje sa sobom donosi bilo koji tip šećerne bolesti (5). Različitim studijama o prevenciji ŠB potvrđeno je da aktivno uključivanje osoba s oštećenom tolerancijom glukoze u višegodišnji program promjene prehrambenih navika, povećanja fizičke aktivnosti i gubitka suvišne težine može spriječiti progresiju predijabetesa u ŠBT2, uz dogotrajno povoljne glikemijske i kardiovaskularne ishode (117-119).

Preventivne mjere potrebno je provoditi na razini opće populacije kako bi se stvorilo šire okružje (obitelj, škola, radno mjesto) u kojem su zdravi izbori lako dostupni i tako smanjila učestalost promjenjivih čimbenika rizika ŠBT2 kao što su pretilost, nedovoljna fizička aktivnost i loša prehrana. Jedino se takvim strukturiranim pristupom, kroz sve segmente društva od najranije životne dobi, može uspostaviti kontrola nad ovim javnozdravstvenim problemom s razmjerom epidemije (12).

Osobama koje su već razvile ŠB potrebno je pravovremeno dijagnosticirati bolest te provoditi troškovno učinkovite mjere kojima će se usporiti napredovanje bolesti:

- regulacija glikemije kombinacijom odgovarajuće prehrane, tjelesne aktivnosti i farmakoterapije;
- kontrola krvnog tlaka i lipidograma s ciljem smanjenja KV i drugih komplikacija;
- redovni probir na moguće oštećenje vida, bubrežne funkcije i integriteta stopala s ciljem što ranijeg uvođenja terapije (5).

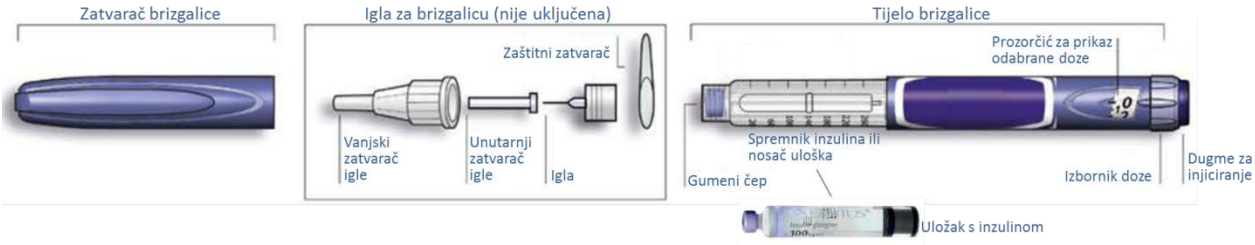
U pretilih osoba sa šećernom bolesti voljni gubitak prekomjerne tjelesne težine doprinijet će boljoj kontroli glikemije, a time i odgađanju razvoja dijabetičkih komplikacija. U tom smislu izuzetno je važno i pri odabiru lijekova za kontrolu glikemije dati prednost onima koji djeluju povoljno na tjelesnu težinu (metformin, inkretinski mimetici i gliflozini; v. sljedeće poglavlje) (113).

1.6. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

Uspješna regulacija glikemije, usklađena s fiziološkim principima i individualnim potrebama, glavni je cilj u liječenju osoba sa šećernom bolesti (14).

1.6.1. Liječenje šećerne bolesti tipa 1

U bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti neophodna je nadoknada inzulina kako bi se izbjegla po život ugrožavajuća ketoacidoza. Nadomjesnom primjenom inzulinskih pripravaka nastoji se oponašati prirodno lučenje endogenog inzulina: ono je bazalno nisko, a uz obrok naglo na kratko poraste. Stoga se u terapiji ŠBT1 obično primjenjuju dvije vrste inzulinskih pripravaka, bazalni inzulin u jednoj do dvije dnevne doze za pokrivanje osnovnih potreba organizma za inzulinom (pripravak produljenog djelovanja: srednjedugo- ili dugodjelujući) te prandijalni inzulin prije svakog obroka (u bolusima) za smanjivanje postprandijalne hiperglikemije (brzodjelujući pripravak, brzog nastupa i kratkotrajnog djelovanja). U pravilu, oko polovina ukupne dnevne doze inzulina daje se kao bazalni, a polovina kao prandijalni inzulin (tzv. bazal-bolus režim liječenja). Redovito se primjenjuju potkožnim (sc.) injiciranjem pomoću inzulinske štrcaljke s odgovarajućom jediničnom skalom (*insulin syringe*) ili pomoću inzulinske brizgalice nalik olovci s brojčanikom doze (*insulin pen*), na koju se prije uporabe pričvrsti jednokratna igla. U potonjem slučaju inzulinski pripravak je u staklenom ulošku, ugrađenom u brizgalicu (jednokratna, napunjena višedozna brizgalica ili *pre-filled pen*), ili zasebnom spremniku koji se umeće u kompatibilnu brizgalicu (brizgalica za višekratnu uporabu jer se ispražnjeni uložak zamijenjuje novim) (Slika 3).



SLIKA 3 Shematski prikaz inzulinske brizgalice

Prilagođeno prema (120).

Brzodjelujući inzulinski pripravci mogu se primijeniti i u kontinuiranoj potkožnoj ili intravenskoj infuziji, dok su pripravci produljenog djelovanja samo za primjenu potkožnom injekcijom. Kontinuirana intravenska infuzija brzodjelujućeg inzulina terapija je izbora u akutnim hiperglikemijskim stanjima, kao

što je dijabetička ketoacidoza. Kontinuirana potkožna infuzija pomoću inzulinske pumpe omogućuje da se istim brzodjelujućim inzulinom zadovolje bazalne (njegovim kontinuiranim otpuštanjem) i prandijalne potrebe (dodatnim titriranjem doze prije svakog obroka). Kako potrebna doza inzulina trajno varira, u dobroj regulaciji glikemije neizostavno je kontinuirano samomjerenje glukoze u kapilarnoj krvi iz vrška prsta korištenjem test traka uz glukometar. Na taj način pacijentima je omogućena prilagodba ugljikohidratnog obroka i doze inzulina stvarnim potrebama organizma. Uz glukoregulaciju, potreban je i nadzor drugih čimbenika rizika vaskulopatije, kao i u tipu 2 šećerne bolesti. Svim ovim mjerama bitno se poboljšava prognoza ŠBT1 (59).

1.6.2. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Uz temeljne principe liječenja prehranom i tjelovježbom, u farmakoterapiji osoba sa ŠBT2 danas se primjenjuju antidijabetici ili antihiperglikemici koje možemo svrstati u tri osnovne skupine:

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

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

Ciljeve liječenja i odabir farmakoterapije potrebno je prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivani životni vijek, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne i ostale komplikacije, promjenjivu prirodu bolesti te cijenu lijekova. U takvim okolnostima važno je iskoristiti specifičnu ulogu svakog lijeka tako da on bude optimalan terapijski odabir (14). Primjerice, u odmaklom tijeku bolesti nije preporučljiva primjena inzulinskih sekretagoga zbog vjerojatnog gubitka funkcije većine β-stanica (121). Tako je u osoba s predijabetesom i ŠBT2 uočeno smanjenje mase funkcionalnih β-stanica za 40–60 %, ali je zabilježena i masa manja od 24 % nakon pet godina od nastupa bolesti (40).

Potrebno je voditi računa o sigurnosnom profilu pojedine terapijske skupine antidijabetika kojeg određuje mehanizam djelovanja i/ili drugi potencijalni učinci lijeka. Neke nuspojave (osobito hipoglikemija i porast tjelesne mase) klinički su važne za oboljeloga jer mogu dodatno povećati kardiovaskularni rizik. Stoga novi lijekovi za liječenje šećerne bolesti prolaze dodatne regulatorne provjere prije i/ili nakon stavljanja u promet radi utvrđivanja kardiovaskularne sigurnosti.

Zbog progresivnog gubitka funkcije β-stanica gušterače, čiji je uzrok obično inzulinska rezistencija povezana s debljinom, pacijenti postupno trebaju sve intenzivniju terapiju kako bi se kroz dulji period održala zadovoljavajuća kontrola glikemije. Monoterapija se proširuje na liječenje kombinacijom neinzulinskih antidijabetika, a nakon više godina nerijetko je potrebno uvesti i inzulinsku terapiju (122). Prema presječnom istraživanju provedenom u Regionalnom centru za dijabetes Osječko-baranjske županije (2010.–2014. god.), inzulinska terapija uvodi se u RH nakon otprilike 10 godina trajanja ŠBT2 u osoba s medijanom starosti 63 godine, koji su većinom preuhranjeni (37,1 %) i pretili (48,4 %), s lošom glukoregulacijom (HbA1c 8,6–11,5 %) te najmanje jednim komorbiditetom (većinom dislipidemija) i kroničnom komplikacijom (većinom neuropatija). Većina je pacijenata prethodno bila liječena derivatima sulfonilureje, metforminom i njihovom kombinacijom (123).
Kraća inzulinska terapija u novodijagnosticiranih osoba ima blagotvorni učinak na stabilizaciju bolesti jer se njome štedi endogena funkcija gušterače. Nasuprot tome, dugotrajna inzulinska terapija započeta u ranom stadiju bolesti može prevladati prisutnu rezistenciju u mišićnom tkivu uzrokujući stanično oštećenje zbog prekomjernog utoka glukoze u energijski opterećenu stanicu (pojava glukolipotoksičnosti). Smatra se da je inzulinom posredovana ozljeda tkiva, uključujući srčanog, mogući uzrok neočekivane smrtnosti intenzivno liječene skupine (ciljni HbA1c < 6,0 %) visokorizičnih pacijenata u ACCORD studiji (40). Prema smjernicama, intenzivirani pristup u liječenju sa strožim ciljevima regulacije glikemije donijet će najviše koristi (smanjena pojava i progresija komplikacija) osobama s početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8 % i bez kardiovaskularne bolesti u anamnezi, dok se prednosti intenzivne glukoregulacije neće ostvariti kod osoba s dužim trajanjem bolesti i onih starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima (14).

Pretilost je značajan rizični čimbenik za nastanak ŠBT2, ali i otežavajući čimbenik njezinog liječenja. Prekomjerna akumulacija masnog tkiva povećava inzulinsku rezistenciju što pogoršava regulaciju glikemije i iziskuje intenziviranje terapije koja opet može voditi u pretilost. Stoga je smanjenje tjelesne težine sastavni dio terapijskog zbrinjavanja osoba sa ŠBT2 što nije lak zadatak jer neki od antidijabetika,

posebice derivati sulfonilureje i njima slični glinidi te inzulin, dovode do porasta tjelesne težine. Budući da je većina osoba sa ŠBT2 preuhranjena ili pretila, primjenu lijekova koji uzrokuju porast tjelesne mase preporučljivo je izbjegavati. Kako je u debljini vodeći poremećaj inzulinska rezistencija liječenje se obično započinje lijekovima koji povećavaju osjetljivost na inzulin, a to je prije svega metformin kao jedini predstavnik bigvanida (122). Liječenje takvih pacijenata često zahtijeva kombiniranu primjenu dva ili tri antidijabetika kako bi se uspješno regulirala glikemija. Pritom je poželjno već na početku liječenja kombinirati lijekove s učinkom na smanjenje tjelesne mase, a dokazano najpovoljniji učinak imaju metformin, GLP-1 agonisti i SGLT2 inhibitori (14). Danas se na našem tržištu nalaze i fiksne kombinacije oralnih antidijabetika, pri čemu su najzastupljenije upravo one s metforminom (Tablica 4).

1.6.2.1. Neinzulinski antidijabetici

Pripadnik skupine **bigvanida**, metformin, prvi je lijek izbora u farmakološkom liječenju ŠBT2 uz osnovne principe liječenja (redukcija tjelesne mase, zdrava prehrana i tjelesna aktivnost), ako nije kontraindiciran i dobro se podnosi. Može se primjenjivati u kombinaciji s drugim antidijabeticima, uključujući inzulin. Također se primjenjuje u liječenju ŠBT2 u djece (iznad 10 godina), predijabetesa (odgađa nastup ŠBT2) i sindroma policističnih jajnika (122). Mehanizam njegova djelovanja uključuje ponajprije smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize; zatim djeluje u mišiću povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem ulaska i iskorištavanja glukoze u perifernoj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu. Tako poboljšana tkivna osjetljivost na inzulin posredno može poboljšati funkciju β-stanica. U kliničkim studijama primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom masom ili s njezinim umjerenim gubitkom (14). Hipoglikemijski učinak mu je komparabilan onome derivata sulfonilureja (redukcija HbA1c za oko 1,5 %), ali su hipoglikemije vrlo rijetke jer ne utječe na lučenje inzulina. Također, očuvane β-stanice nisu preduvjet za njegovo djelovanje (122). Osim smanjenja hiperglikemije, metformin djeluje povoljno na dislipidemiju, smanjuje agregaciju trombocita, aktivnost inhibitora aktivacije plazminogena 1 (PAI-1), endotelnu disfunkciju i kroničnu vaskularnu upalu. Uvjerljivo smanjenje kardiovaskularnih događaja i smrtnosti u poznatoj UKPDS studiji pozicioniralo je metformin kao lijek izbora u preuhranjenih osoba sa ŠBT2 (124). Dodatno, sve je više dokaza o smanjenom riziku od malignih bolesti u osoba sa ŠBT2 liječenih metforminom, a tek se očekuje detaljnije pojašnjenje njegove antikarcinogene uloge kliničkim istraživanjima koja su u tijeku (125). Najčešće su gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak teka, mučninu, povraćanje, proljev i bol u trbuhu. U većine oboljelih one spontano prolaze i samo u oko 5 % slučajeva nalažu prekid terapije. U ovih je pacijenata moguće razmotriti primjenu metformina u formulaciji s produljenim oslobađanjem koja se

zbog sporije apsorpcije bolje podnosi (14). Dugotrajna primjena može rezultirati malapsorpcijom te posljedičnim nedostatkom vitamina B_{12}, ali je klinički značajna anemija rijetka (126). Vrlo rijetka, ali najteža nuspojava jest laktična acidoza koja nastaje zbog stimulacijskog učinka bigvanida na anaerobnu glikolizu i time produkciju laktata (122). Stoga je primjena metformina kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput respiratorne insuficijencije (astma, KOPB), nedavno preboljelog infarkta miokarda, šoka, u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu. U osoba s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m^2) metformin se može preporučiti uz prilagodbu doze i nadzor bubrežne funkcije, dok je teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) apsolutna kontraindikacija za njegovu primjenu zbog povećanog rizika od laktacidoze (14, 73). Primjena je moguća u bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije. Lijek treba ustegnuti nekoliko dana prije kirurškog zahvata i radiološke kontrastne pretrage (primjerice, jodirana kontrastna sredstva mogu dovesti do nefropatije i posljedičnog nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze), a terapija se nastavlja nakon najmanje 48 sati ako je funkcija bubrega uredna (127).

Tiazolidindioni (glitazoni) skupina su oralnih antidijabetika s kombiniranim mehanizmom djelovanja. Ovi lijekovi aktiviraju transkripcijski čimbenik PPARγ, specifičan receptor u jezgri koji regulira transkripciju gena ključnih za odgovor stanice na inzulin. Time potiču sintezu na inzulin osjetljivih proteina koji sudjeluju u metabolizmu glukoze (npr. prijenosnika glukoze u stanicu), te modificiraju diferencijaciju preadipocita u prilog stvaranju malih adipocita osjetljivijih na učinke inzulina u metabolizmu lipida. Ovim mehanizmom poboljšavaju inzulinsku osjetljivost u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Također dovode do preraspodjele visceralnog u potkožno masno tkivo čime se ujedno smanjuje otpuštanje slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju (122). Djeluju povoljno na lipidni profil poglavito snižavajući razinu triglicerida. Imaju snažan antihiperglikemijski učinak (snizuju HbA1c za 0,5–1,4 %) i pritom ne povećavaju rizik od razvoja hipoglikemije. U usporedbi s metforminom i derivatima sulfonilureje trajnije postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije. Pioglitazon je antidijabetik s dokazanim učinkom na smanjenje sadržaja masti u jetri bolesnika koji imaju nealkoholni steatohepatitis, stanje koje se smatra jetrenom manifestacijom inzulinske rezistencije. Nepovoljna karakteristika ovih lijekova je njihov "aldosteronski" učinak u distalnim i sabirnim bubrežnim kanalićima gdje izazivaju reapsorpciju natrija i vode, povećavajući rizik od pojave edema i zatajenja srca. Meta-analize kliničkih ispitivanja roziglitazona utvrdile su povećan rizik od svih makrovaskularnih događaja,

posebice infarkta miokarda, zbog čega je u listopadu 2010. god. lijek povučen s europskog tržišta. Rezultati PROactive ispitivanja kardiovaskularnih ishoda pokazuju da primjena pioglitazona nije nosila dugoročne kardiovaskularne rizike. Međutim, incidencija edema, povećanja tjelesne težine (posljedica retencije tekućine i nakupljanja potkožnog masnog tkiva) i zatajenja srca bila je povišena. Povoljna je okolnost činjenica da nije zabilježeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca i pojava edema mogla se dobro kontrolirati diuretskom terapijom (124). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Nadalje, uočeno je da pioglitazon povećava rizik od osteoporotičnih prijeloma kostiju što je povezano s dužinom primjene lijeka (potaknuta adipogeneza u koštanoj srži nauštrb formiranja kosti). U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja češće su zabilježeni slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura kod bolesnika koji su uzimali pioglitazon nego u kontrolnim skupinama. Kongestivno zatajenje srca češće se javlja u starijoj dobi kao i incidencija karcinoma, te sklonost padovima i frakturama kostiju. Ukupni rezultati svih kliničkih ispitivanja pioglitazona opravdavaju njegovu primjenu kao druge linije liječenja ŠBT2 u odraslih bolesnika, osobito s prekomjernom tjelesnom težinom, u kojih periferna inzulinska rezistencija ima važnu patofiziološku ulogu. Fiksna kombinacija metformina i pioglitazona u takvih je bolesnika prikladan terapijski izbor, ako za to nema kontraindikacije. Pioglitazon je također indiciran u kombinaciji s inzulinom u odraslih bolesnika sa ŠBT2 kod kojih se samo inzulinom ne postiže primjerena kontrola glikemije, a u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti. Pioglitazon je kontraindiciran u bolesnika sa zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV), oštećenjem funkcije jetre, dijabetičkom ketoacidozom, postojećim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura i makroskopskom hematurijom neutvrđene etiologije. S obzirom na rizike povezane s dobi (osobito karcinoma mokraćnog mjehura, prijeloma i zatajenja srca), potrebna je pomna ocjena odnosa koristi i rizika, kako prije tako i tijekom liječenja starijih bolesnika (14, 128).

Inhibitori α-glukozidaze (na hrvatskom tržištu dostupna akarboza) ne djeluju izravno na patofiziologiju šećerne bolesti i ne snižavaju izravno koncentraciju glukoze u plazmi. Djelomičnom inhibicijom enzima α-glukozidaze u tankom crijevu odgađaju razgradnju polisaharida, oligosaharida ili disaharida. Time smanjuju stupanj apsorpcije glukoze iz tankog crijeva i usporavaju postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi. Stoga se primjenjuju i u stadiju oštećene tolerancije glukoze za prevenciju progresije u ŠBT2. U ŠBT2 mogu postići redukciju HbA1c za oko 0,5–1 %. Zbog bakterijske razgradnje velike količine ugljikohidrata u debelom crijevu dolazi do pojačane fermentacije te izraženih nuspojava probavnog

sustava: nadutost, vjetrovi, grčevi ili proljev. Iako se nuspojave ove skupine lijekova ne čine teške, one u znatnoj mjeri mogu ometati oboljeloga u njegovim svakodnevnim aktivnostima i biti uzrokom prekidu liječenja. Zbog sklonosti opstipacijama bolje ih podnose osobe starije dobi u kojih imaju i donekle povoljan učinak, dok ih teže prihvaćaju mlađe i radno aktivne osobe. Primjena je kontraindicirana u bolesnika koji imaju intestinalnu opstrukciju ili intestinalne ulkuse (stanja koja se pogoršavaju pri povećanom stvaranju plinova u crijevima) i teško oštećenje jetrene funkcije (14, 122).

Derivati sulfonilureje jesu sekretagozi inzulina koji stimuliraju otpuštanje inzulina iz β-stanica gušterače neovisno o koncentraciji glukoze u plazmi, pa uz njihovu primjenu postoji mogućnost nastanka hipoglikemije. Vezanjem na specifične receptore u membrani β-stanica zatvaraju se kalijevi kanali ovisni o ATP-u čime se sprječava izlazak kalijevih iona u izvanstanični prostor i izaziva depolarizacija β-stanice. Depolarizacija otvara o naponu ovisne kalcijeve kanale te dolazi do povećanog utoka kalcija u stanicu i oslobađanja inzulina putem egzocitoze. Prema tomu, pretpostavka za njihovo djelovanje jest postojanje očuvanih β-stanica. Iako oni najsnažnije snižavaju glikemiju od svih oralnih antidijabetika, pogoršanje disfunkcije β-stanica, a time i slabljenje njihova učinka, nastupa znatno brže nego primjenom drugih lijekova. Očekivani učinak derivata sulfonilureje je sniženje HbA1c za 1–2 %. Inicijalno ga postiže oko 70 % bolesnika, da bi se nakon pet godina učinak održao samo u oko 40 % bolesnika (sekundarno zatajivanje terapije) (122). Primijenjeni kroz duže razdoblje, pripravci sulfonilureje uzrokuju povećanje tjelesne mase, a posebice dovode do nakupljanja visceralnoga masnog tkiva. Nakupljanje visceralne masti povećava inzulinsku rezistenciju, negativno utječe na druge čimbenike rizika (npr. lipidni profil), dovodi do povišenog arterijskog tlaka i znatnog porasta kardiovaskularnog pobola i smrtnosti (14). Liječenje derivatima sulfonilureje može uzrokovati pojavu hipoglikemije čemu doprinosi i njihov relativno dugi poluživot u plazmi (8–12 sati). To se najrjeđe događa uz primjenu gliklazida, a najčešće uz primjenu starijih pripravaka sulfonilureje kao što je glibenklamid (122). Budući da se pripravci sulfonilureje najvećim dijelom izlučuju bubrezima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije zbog smanjene bubrežne eliminacije kod njih puno češće i mogu trajati dulje. Jedina je iznimka glikvidon, pripravak druge generacije derivata sulfonilureje, koji kratkotrajno snižava koncentraciju glukoze u plazmi, a izlučuje se u obliku metabolita putem žuči i neznatno (5 %) putem bubrega (73). Zbog svega navedenoga glikvidon je prikladan za primjenu u starijih i osoba s oštećenjem bubrežne funkcije. S obzirom na općenito nisku cijenu pripravaka sulfonilureje opravdana je njihova primjena u prilikama kada stanje oboljelih (npr. uredna tjelesna težina) i njihova suradljivost (npr. redovito uzimanje obroka i samokontrola razine glukoze u krvi) to dopuštaju (14).

Meglitinidi ili glinidi potiču otpuštanje inzulina iz β-stanica gušterače reguliranjem izlaska kalija kroz kalijeve kanale, pa se u molekularnom mehanizmu djelovanja preklapaju s derivatima sulfonilureje. Zbog brzog početka djelovanja i kratkotrajnog učinka daju se neposredno prije glavnih obroka za kontrolu postprandijalnog porasta glukoze. Inzulinotropni odgovor na obrok javlja se unutar 30 minuta nakon primijenjene doze lijeka. Bolesnicima koji preskoče obrok (ili imaju obrok više) treba savjetovati da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok. Rizik od hipoglikemije pojavljuje se ako se lijek primjeni, a obrok odgodi, preskoči ili sadrži nedovoljnu količinu ugljikohidrata. Iako je hipoglikemija jedna od glavnih nuspojava glinida, zbog njihova kraćeg poluživota u nekim je kontroliranim ispitivanjima bila znatno rjeđa nego kod derivata sulfonilureje (14). Njihovom se primjenom može postići redukcija HbA1c od 0,5 % do 1,5 %. Poput pripravaka sulfonilureje dovode do porasta tjelesne težine. Na hrvatskom tržištu dostupan repaglinid metabolizira se u jetri i primarno izlučuje putem žuči pa je stoga prikladan za primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, uz potreban oprez pri titraciji doze zbog smanjene eliminacije inzulina (122).

Endogeni regulatorni peptidi naziva **inkretini** (prema engl. *INtestine seCRETion INsulin*) crijevni su hormoni koje luče endokrine stanice probavnog sustava u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a pojačano neposredno nakon unosa obroka. Kad je koncentracija glukoze u krvi povišena, povećavaju biosintezu inzulina i njegovo otpuštanje iz β-stanica gušterače putem unutarstaničnih signalnih puteva koji uključuju ciklički AMP te na taj način sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP) čine oko 90 % inkretinskog utjecaja. Procjenjuje se da inkretini potiču 20–60 % lučenja inzulina nakon pojedenog obroka. Kako njihovo djelovanje ovisi o količini glukoze imaju neznatan učinak na lučenje inzulina između obroka što je važno za prevenciju hipoglikemije. Važnost inkretina se očituje i u tome što smanjuju sekreciju glukagona iz α-stanica gušterače nakon obroka te i na taj način doprinose regulaciji glikemije. Upravo zatajenje inkretinske funkcije doprinosi neprimjerenom porastu razine glukagona nakon obroka, a time i postprandijalnoj hiperglikemiji što je jedno od obilježja početnog stadija šećerne bolesti. Pored učinka na glikemiju inkretini smanjuju brzinu pražnjenja želuca te djeluju centralno smanjujući apetit čime doprinose održavanju energijske homeostaze. Fiziološki, poluvijek inkretinskih hormona, a time i djelovanja iznosi samo dvije do pet minuta jer se vrlo brzo inaktiviraju djelovanjem ubikvitarnog enzima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Upravo je u pretilosti i ŠBT2 povišena razina cirkulirajućeg DPP-4 enzima. Nadalje, u ŠBT2 prisutan je nedostatak GLP-1 i rezistencija β-stanica na GIP zbog čega izostaje njegov inzulinotropni učinak. Zasad u liječenju ŠBT2 postoje dvije terapijske mogućnosti koje se temelje na

modulaciji inkretinskog učinka: (1) inhibicija DPP-4 enzima čime se produljuje vrijeme djelovanja aktivnih inkretinskih hormona, prvenstveno GLP-1 hormona i (2) primjena sintetskih analoga GLP-1 koji su otporniji na djelovanje enzima DPP-4 (14, 129).

Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4 (**DPP-4 inhibitori**, gliptini ili inkretinski pojačivači) skupina su oralnih antidijabetika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Povišenjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi, što rezultira ukupnim poboljšanjem kontrole glikemije. Uzimaju se peroralnim putem, sa ili bez obroka u bilo koje doba dana, pa se jednostavno primjenjuju. U osoba sa ŠBT2 dovode do sniženja HbA1c (u prosječnom rasponu od 0,65 % do 0,8 %), kao i sniženja koncentracije glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Oni se dobro podnose, a budući da je mehanizam djelovanja ovisan o glukozi, pojava hipoglikemije može biti samo iznimna ili je vezana uz učinak drugog lijeka pri kombiniranom liječenju (najčešće zabilježena u trojnoj terapiji s metforminom i derivatom sulfonilureje). DPP-4 inhibitori ne dovode do porasta tjelesne mase u liječenih osoba, odnosno imaju neutralan učinak u odnosu prema placebnoj skupini u kliničkim ispitivanjima. Linagliptin je jedini DPP-4 inhibitor koji se primarno eliminira putem žuči pa se može primjenjivati u svim stadijima bubrežne bolesti bez podešavanja doze, dok je dozu ostalih pripadnika ove skupine lijekova potrebno prilagoditi bubrežnoj funkciji. Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa te je stoga potreban oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi (14, 130).

Agonisti GLP-1 receptora vežu se na GLP-1 receptor i aktiviraju ga čime se pojačava lučenje inzulina iz β-stanica gušterače kod povišene koncentracije glukoze u plazmi. Istovremeno potiskuju lučenje glukagona koje je neprimjereno povećano u bolesnika sa ŠBT2, a niže koncentracije glukagona dovode do smanjene jetrene produkcije glukoze. Međutim, ne umanjuju normalan (kompenzatorni) odgovor glukagona i drugih hormona na hipoglikemiju. Dodatni mehanizam snižavanja glukoze u plazmi uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca zbog čega se glukoza iz hrane sporije pojavljuje u krvotoku. Oponašajući djelovanje endogenog GLP-1 ovi su lijekovi njegovi funkcionalni analozi uvriježenog naziva *inkretinski mimetici*. Zbog proteinske strukture primjenjuju se supkutano. Proizvedeni tehnologijom rekombinantne DNK imaju strukturu koja se djelomično preklapa sa slijedom aminokiselina u ljudskom GLP-1. Pritom je liraglutid acilirani analog GLP-1 s podudarnošću sekvence aminokiselina od 97 % s endogenim GLP-1 (stoga se jedini smatra pravim strukturnim analogom GLP-1) (112). Razlike u molekularnoj strukturi prema endogenom GLP-1 čine ih otpornim na razgradnju DPP-4 enzimom, što rezultira dugim poluvijekom u plazmi. Farmakodinamičko ispitivanje pokazalo je da se u osoba sa ŠBT2

ponovo uspostavlja prva faza lučenja inzulina (postprandijalno) te poboljšava druga faza njegova lučenja (preprandijalno za osnovne metaboličke potrebe organizma).

Razlikujemo kratkodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid s trenutnim oslobađanjem i liksisenatid) koji imaju kraći poluvijek eliminacije (do tri sata) i dugodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid produljenog oslobađanja ili depo oblik, liraglutid, albiglutid i dulaglutid) kod kojih se poluvijek eliminacije kreće u rasponu od 12 sati pa do nekoliko dana. Prema tomu, kratkodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se tijekom sata prije obroka, jedan ili dva puta na dan. Dugodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se jedanput dnevno ili jedanput tjedno, u bilo koje doba dana neovisno o obrocima. Klinička djelotvornost agonista GLP-1-receptora, procijenjena kontroliranim kliničkim ispitivanjima, pokazuje da se primjenom ovih lijekova može postići prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,75 % do 1,5 %, a bez većeg rizika od pojave hipoglikemije. Primjena agonista GLP-1 receptora povezana je s održanim smanjenjem tjelesne mase u rasponu od 2,8 kg do 4,8 kg, s time da nešto jači učinak postižu upravo dugodjelujući pripravci agonista GLP-1 receptora (među njima je liraglutid indiciran i za liječenje debljine). Smanjenje tjelesne mase posljedica je regulacije apetita pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti te istodobnim ublažavanjem osjećaja gladi što dovodi do smanjenog unosa hrane. Dodatni poželjni učinci u liječenju osoba sa ŠBT2 odnose se na čimbenike kardiovaskularnog rizika. To su smanjenje visceralnog masnog tkiva, sniženje arterijskog tlaka i poboljšanje lipidnog profila (14, 131).

Indicirani su za liječenje odraslih pretilih osoba sa ŠBT2, obično u kombinaciji s oralnim antidijabeticima (najčešće metforminom, pioglitazonom ili derivatima sulfonilureje) i/ili bazalnim inzulinom kada se tim lijekovima ne postiže odgovarajuća regulacija glikemije. Kad se dodaju terapiji derivatima sulfonilureje ili inzulinom, potrebno je razmotriti smanjenje doze postojećih lijekova kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Vrlo česte gastrointestinalne nuspojave (prolazna mučnina, povraćanje i proljev) i supkutani put primjene nepovoljno utječu na suradljivost bolesnika. Primjena agonista GLP-1 receptora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa pa je stoga potreban oprez u bolesnika koji imaju pankreatitis u anamnezi. Ne preporučuje se njihova primjena u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću ni u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (132).

Najnovija skupina oralnih antidijabetika, **SGLT2 inhibitori** ili gliflozini, lijekovi su koji koče suprijenosnik natrija i glukoze 2 (SGLT2), glavni transmembranski protein zadužen za reapsorpciju glukoze u proksimalnim tubulima bubrega. Smanjujući reapsorpciju filtrirane glukoze, SGLT2 inhibitori povećavaju izlučivanje glukoze urinom (glikozuriju) i posljedično snizuju povišenu koncentraciju glukoze u plazmi (natašte i postprandijalno). Pri tome ne ometaju normalnu endogenu proizvodnju glukoze kao odgovor

na hipoglikemiju. Glikozurički učinak vidljiv je već nakon prve primijenjene doze te kontinuirano traje tijekom 24-satnog doznog intervala i održava se za cijelog trajanja liječenja. Količina glukoze koja se ovim mehanizmom izluči putem bubrega ovisi o koncentraciji glukoze u krvi i brzini glomerulske filtracije.

Povećano izlučivanje glukoze urinom rezultira gubitkom kalorija i smanjenjem tjelesne mase, a također dovodi do osmotske diureze i prolazne natriureze. Diuretski učinak popraćen je blagim sniženjem krvnog tlaka, što može biti izraženije u bolesnika s vrlo visokim koncentracijama glukoze u krvi. Primjenom SGLT2 inhibitora postiže se prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,5 % do 1,0 %. Budući da njihov učinak ne ovisi o funkciji β-stanica ni tkivnoj osjetljivosti na inzulin, ovi su lijekovi pogodni u liječenju bilo kojeg stadija ŠBT2. Zbog mehanizma djelovanja, glikemijska djelotvornost im ovisi o bubrežnoj funkciji te je smanjena u osoba koje imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerojatno u potpunosti izostaje u osoba s teškim bubrežnim oštećenjem. Stoga se njihova primjena ne preporučuje u bolesnika s procijenjenom brzinom glomerulske filtracije nižom od 60 ml/min/1,73 m^2. Primjenjuju se peroralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje, u monoterapiji ili kao dodatak u kombiniranom liječenju s drugim antidijabeticima, uključujući inzulin. Zbog svog mehanizma koji je neovisan o inzulinu, SGLT2 inhibitori imaju nizak potencijal izazivanja hipoglikemije, no ako se koriste u kombinaciji s inzulinom ili inzulinskim sekretagozima taj potencijal višestruko raste.

Nedostaci SGLT2 inhibitora uključuju poliuriju, neravnotežu elektrolita te povećanu učestalost infekcija urogenitalnog trakta povezanih s glikozurijom. Nadalje, njihov diuretski učinak može dovesti do nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, dehidracija). SGLT2 inhibitori mogu pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje povećavajući rizik od dehidracije i hipotenzije pa se istovremena primjena ovih lijekova ne preporučuje. Potreban je povećan oprez u stanjima koja dovode do gubitka tekućine (npr. akutna gastrointestinalna bolest) te u starijih bolesnika koji imaju veći rizik od deplecije volumena, veću vjerojatnost da se liječe diureticima i veću incidenciju bubrežnog oštećenja. Primjenu SGLT2 inhibitora u bolesnika sa zatajenjem srca ograničava postojeća terapija diureticima (npr. furosemidom, spironolaktonom) zbog povećanog rizika od ortostatske hipotenzije, pogoršanja bubrežne funkcije i hiperkalijemije (124, 133).

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima zabilježeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze, uz pojavu atipičnih simptoma (mučnina, bol u abdomenu, prekomjerna žeđ, otežano disanje, konfuzija, pospanost) i umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi (ispod 14 mmol/L). Rizik je veći u bolesnika s niskom rezervom funkcije β-stanica (npr. bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), u stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, u slučaju sniženja doze inzulina ili povećanih zahtjeva za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. Kada se SGLT2 inhibitori

primjenjuju u kombinaciji s inzulinom, često je potrebno smanjiti dozu inzulina kako bi se izbjegla hipoglikemija, a niža doza inzulina može biti nedostatna za suzbijanje lipolize i ketogeneze. Također se smatra da je mehanizam nastanka ketoacidoze povezan s izravnim djelovanjem SGLT2 inhibitora na α-stanice gušterače, čime se potiče sekrecija glukagona koji zatim stimulira ketogenezu u jetri. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se ova ketoacidoza javlja s većom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se neodobreno (*off-label*) liječe SGLT2 inhibitorima (14, 134).

1.6.2.2. Inzulinski pripravci u liječenju šećerne bolesti tipa 2

Inzulinska terapija kod ŠBT2 opravdana je u:

- slučajevima kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju (≥ 2) neinzulinskih antidijabetika ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije;
- novodijagnosticiranih osoba koje imaju izrazito visoke vrijednosti GUP (npr. ≥ 16 mmol/L) ili glikiranog hemoglobina (HbA1c ≥ 10 %) i izražene simptome hiperglikemije;
- oboljelih s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja priječi primjenu neinzulinskih antidijabetika;
- hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolesti (14).

Inzulinska terapija također se uvodi po nastupu trudnoće jer inzulin ne prelazi placentalnu barijeru. Primarno djelovanje inzulina je regulacija metabolizma glukoze. Inzulin snižava razinu glukoze u krvi olakšavanjem unosa glukoze u stanice skeletnih mišića i masno tkivo, te inhibicijom otpuštanja glukoze iz jetre. Osim toga, inzulin inhibira lipolizu u adipocitima, inhibira proteolizu i poboljšava sintezu proteina. Inzulinski pripravci dostupni na našem tržištu proizvode se tehnologijom rekombinantne DNK, a uključuju rekombinatni humani inzulin i niz rekombinantnih analoga izvedenih modificiranjem slijeda aminokiselina u molekuli humanog inzulina čime se mijenja stopa apsorpcije nakon s.c. injekcije (135). Ovisno o njihovoj topljivosti te nastupu i trajanju učinka razlikujemo sljedeće skupine inzulinskih pripravaka:

(1) Brzodjelujući, topljivi humani (regularni ili obični) inzulin i inzulinski analozi (lispro, aspart, glulizin), koji se zbog brzog početka djelovanja uobičajeno primjenjuju potkožnim bolusom uz obrok (prandijalni inzulini), u kombinaciji s bazalnim inzulinom (bazal-bolus terapija) ili bazalnim inzulinom i oralnim antidijabeticima (bazal plus terapija). Brzodjelujući inzulinski analozi mogu se primijeniti i kontinuiranom supkutanom infuzijom pomoću inzulinske pumpe pri čemu sami pokrivaju potrebu za bazalnim i prandijalnim inzulinom. Za razliku od analoga, humani inzulin se ne smije primjenjivati inzulinskom infuzijskom pumpom zbog opasnosti od precipitacije u kateterima pumpe. Učinak analoga nastupa brže i

traje kraće u usporedbi s humanim inzulinom. Ubrzana apsorpcija inzulinskih analoga omogućuje njihovu primjenu bliže obroku (neposredno prije ili nakon obroka) u odnosu na humani inzulin (30–45 min prije obroka). Nadalje se bilježi manje epizoda postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija kod primjene inzulinskih analoga, dok je učinkovitost na glukoregulaciju usporediva. Brzodjelujući inzulinski pripravci pogodni su i za intravensko liječenje dijabetičke ketoacidoze, tijekom akutne bolesti ili nakon operativnog zahvata, kada ih primjenjuju isključivo zdrastveni djelatnici (14, 136);

(2) Srednjedugodjelujući, netopljivi inzulinski pripravci, odnosno suspenzije za s.c. injekciju u kojima je inzulin vezan na protamin (izofan oblik) čime se odgađa apsorpcija i početak djelovanja te produljuje učinak inzulina. Na našem je tržištu dostupan humani izofan inzulin poznat još kao NPH ili neutralni protaminski Hagedornov inzulin. Primjenjuje se za pokrivanje bazalnih potreba, samostalno (večernja i/ili jutarnja s.c. injekcija) ili pomiješan s brzodjelujućim inzulinom neposredno prije injiciranja (uz glavni obrok). Suspenzije inzulina ne smiju se primijeniti intravenski ni pomoću inzulinske infuzijske pumpe (14, 137);

(3) Dugodjelujući, topljivi inzulinski analozi (glargin, detemir, degludek) koji se zbog dugog djelovanja najčešće primjenjuju jedanput na dan kao bazalni inzulini, u kombinaciji s oralnim antidijabeticima i/ili agonistima GLP-1 receptora te u kombinaciji s brzodjelujućim inzulinom. Nakon s.c. injekcije u potkožnom tkivu tvore složenije strukture (precipitate, komplekse ili depoe) iz kojih se u cirkulaciju postupno otpuštaju male količine inzulina, što osigurava ravnomjernu, predvidljivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez vršnih koncentracija i s produljenim djelovanjem. Takav stabilan farmakokinetički profil omogućuje neprekidno pokrivanje potreba za bazalnim inzulinom, manje oscilacija u vrijednostima glikemije i smanjeni rizik od noćnih hipoglikemija u odnosu prema NPH inzulinu. Ne smiju se primjenjivati intravenski jer to može rezultirati teškom hipoglikemijom. Također, za njihovu primjenu ne smije se koristiti inzulinska infuzijska pumpa (14, 138);

(4) Predmiješani inzulinski pripravci s bifazičnim djelovanjem, dostupni kao suspenzije koje sadrže brzodjelujući inzulin (humani inzulin ili inzulinski analog) i isti inzulin kristaliziran s protaminom (srednjedugodjelujuća komponenta) ili kao otopine koje sadrže brzodjelujući i dugodjelujući inzulinski analog. Ove fiksne mješavine pokrivaju potrebu za bazalnim i prandijalnim inzulinom. Mogu se primjenjivati u monoterapiji (jednom ili dvaput dnevno uz glavni obrok), u kombinaciji s oralnim antidijabeticima te u kombinaciji s brzodjelujućim inzulinom uz ostale obroke. Uz njihovu je primjenu poželjan ustaljeni dnevni raspored obroka i aktivnosti. Namijenjeni su samo za s.c. injekciju (14, 139).

Pristup inzulinskom liječenju u ŠBT2 varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, periferne inzulinske rezistencije i proizvodnji glukoze u jetri. Prilagodba doze može biti potrebna ako bolesnik pojača tjelesnu aktivnost, promijeni uobičajenu prehranu ili tijekom popratne bolesti. Tako u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog smanjenog kapaciteta glukoneogeneze te usporenog metabolizma inzulina. S druge strane, infekcije i stanja praćena vrućicom obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Kao posljedica prekomjernog djelovanja inzulina u odnosu na unos hrane i potrošnju energije može nastupiti hipoglikemija, koja je općenito najčešća nuspojava inzulinske terapije. Svojim anaboličkim djelovanjem te uslijed hipoglikemija koje zahtijevaju unos hrane, inzulin također dovodi do porasta tjelesne težine. Stoga se u bolesnika sa ŠBT2 koji su na inzulinskoj terapiji preporučuje kombinirano liječenje metforminom ili agonistom GLP-1 kako bi se barem djelomično poništio učinak inzulina na povećanje tjelesne mase (26, 136).

TABLICA 4 Antidijabetici odobreni za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj (RH)[1]

SKUPINA	Djelatna tvar	ATK oznaka[2]	Osnovni fiziološki učinak	Posebna napomena	Cijena[3]
BIGVANIDI					
	metformin	A10BA02	smanjenje stvaranja glukoze u jetri; poboljšanje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin	/	niska
TIAZOLIDINDIONI (GLITAZONI)					
	roziglitazon pioglitazon	A10BG02 A10BG03	poboljšanje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin aktivacijom jezgrenog PPARγ receptora	zbog povećanja KV rizika roziglitazon je povučen s europskog tržišta u listopadu 2010. g., a odobrenje u RH ukinuto je u prosincu iste godine	niska
INHIBITORI α-GLUKOZIDAZE					
	akarboza	A10BF01	usporavanje razgradnje složenih šećera i apsorpcije glukoze iz tankog crijeva	izražene nuspojave probavnog sustava	niska
DERIVATI SULFONILUREJE (SU)					
	glibenklamid glikvidon gliklazid glimepirid	A10BB01 A10BB08 A10BB09 A10BB12	stimulacija lučenja inzulina (inzulinski sekretagozi), neovisno o koncentraciji glukoze u plazmi (GUP)	uzrokuju porast tjelesne mase prisutan je umjeren rizik hipoglikemije	niska
MEGLITINIDI (GLINIDI, ANALOZI SU)					
	repaglinid nateglinid	A10BX02 A10BX03	kratkodjelujući inzulinski sekretagozi za smanjenje postprandijalne hiperglikemije	/	niska

INKRETINSKI MODULATORI					
DPP-4 inhibitori (inkretinski pojačivači)					
	sitagliptin	A10BH01	stimulacija lučenja inzulina ovisno o GUP putem inhibicije razgradnje endogenih inkretina	/	umjerena
	vildagliptin	A10BH02			
	saksagliptin	A10BH03			
▼	alogliptin	A10BH04			
	linagliptin	A10BH05			
GLP-1 agonisti (inkretinski mimetici/analozi)					
	eksenatid	A10BX04 (A10BJ01)	stimulacija lučenja inzulina ovisno o GUP putem aktivacije GLP-1 receptora (agonisti GLP-1 receptora)	primjenjuju se supkutano pogoduju gubitku tjelesne mase	vrlo visoka
▼	liraglutid	A10BX07 (A10BJ02)			
▼	liksisenatid	A10BX10 (A10BJ03)			
▼	albiglutid	A10BX13 (A10BJ04)			
▼	dulaglutid	A10BX14 (A10BJ05)			
SGLT2 INHIBITORI (GLIFLOZINI)					
▼	dapagliflozin	A10BX09 (A10BK01)	smanjenje reapsorpcije filtrirane glukoze čime se povećava glukozurija	pogoduju gubitku tjelesne mase povećana učestalost infekcija urogenitalnog trakta u prosincu 2015. g. iz komercijalnih razloga prekinuta je opskrba RH tržišta s jedinim odobrenim lijekom koji sadrži kanagliflozin	umjerena
▼	*kanagliflozin*	A10BX11 (A10BK02)			
▼	empagliflozin	A10BX12 (A10BK03)			

KOMBINACIJE ORALNIH ANTIDIJABETIKA					
	metformin / glibenklamid	A10BD02	komplementarni antihiperglikemijski učinak	kombinacija *metformina i roziglitazona* (A10BD03) povučena je s tržišta kad i roziglitazon	niska do umjerena
	metformin / pioglitazon	A10BD05			
	pioglitazon / glimepirid	A10BD06			
	metformin / sitagliptin	A10BD07			
	metformin / vildagliptin	A10BD08			
▼	pioglitazon / alogliptin	A10BD09			
	metformin / saksagliptin	A10BD10			
	metformin / linagliptin	A10BD11			
▼	metformin / alogliptin	A10BD13			
▼	metformin / dapagliflozin	A10BD15			
▼	metformin / kanagliflozin	A10BD16			
▼	linagliptin / empagliflozin	A10BD19			
▼	metformin / empagliflozin	A10BD20			
▼	saksagliptin / dapagliflozin	A10BD21			
INZULINI I INZULINSKI ANALOZI			regulacija metabolizma glukoze aktivacijom inzulinskog receptora	najčešće nuspojave su hipoglikemija i porast tjelesne težine	
Brzog djelovanja					
	humani regularni	A10AB01		nastup djelovanja: 5–15 min (analozi) ili unutar 30 min (humani) trajanje djelovanja: 2–4 h (analozi) ili 5–8 h (humani)	niska do umjerena
▼	lispro	A10AB04			
▼	aspart	A10AB05			
	glulizin	A10AB06			
Srednje dugog djelovanja (NP suspenzije)					
	humani izofan (bazalni)	A10AC01		nastup djelovanja: unutar 90 min trajanje djelovanja: 15–20 h	umjerena
	lispro protamin	A10AC04			

Dugog djelovanja (bazalni inzulinski analozi)				
▼	glargin	A10AE04	nastup djelovanja: unutar 60–120 min trajanje djelovanja: > 20 h	visoka
	detemir	A10AE05		
	degludek	A10AE06		
Srednje dugog ili dugog djelovanja + brzog djelovanja (predmiješani)				
	humani izofan / humani	A10AD01	nastup djelovanja određuje komponenta brzodjelujućeg inzulina, a trajanje djelovanja komponenta srednjedugo- ili dugodjelujućeg inzulina	umjerena do visoka
	lispro protamin / lispro	A10AD04		
	aspart protamin / aspart	A10AD05		
	degludek / aspart	A10AD06		

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

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

[1] Obuhvaćeno je razdoblje od siječnja 2010. god. do prosinca 2016. god.; tablično dan popis lijekova uključuje nacionalno odobrene od Agencije za lijekove i medicinske proizvode RH (HALMED) i centralizirano odobrene od Europske komisije; neki odobreni lijekovi u promatranom razdoblju povučeni su s hrvatskog tržišta (označeni ***ukošeno***) ili nisu još stavljeni u promet (označeni **crvenom bojom**);

[2] Za antidijabetike iz skupine GLP-1 agonista i SGLT2 inhibitora Svjetska zdravstvena organizacija je 2017. god. uvela nove ATK (anatomsko-terapijsko-kemijske) oznake **(u zagradi)** koje se koriste i u nastavku rada;

[3] Cijena originalnog pakiranja lijeka u kunama (kn) svrstana je prema sljedećem: niska (< 150 kn), umjerena (150–299 kn), visoka (300–499 kn) i vrlo visoka (≥ 500 kn). Izvor: (14, 135, 140, 141).

1.6.2.3. Farmakološki pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2

Uz poželjnu redukciju tjelesne mase i promjenu životnih navika, prvi lijek izbora u liječenju ŠBT2 je metformin. Nužno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ako ne postoje kontraindikacije. Primjena metformina omogućava učinkovit i dugotrajan antihiperglikemijski učinak uz vrlo nizak rizik od razvoja hipoglikemije te povoljan utjecaj na tjelesnu masu neovisno o postojećem indeksu tjelesne mase. Metformin, također, smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. Ako je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi, potrebno je odabrati bilo koji drugi neinzulinski antidijabetik u skladu s individualnim potrebama i sklonostima osoba sa šećernom bolesti. Pri tome je važno uzeti u obzir učinak pojedinog lijeka na glikemiju u monoterapiji i sve ostale čimbenike koji utječu na uspješnost liječenja: rizik od hipoglikemije, nuspojave, prisutnost drugih bolesti u pacijenta i cijenu. Ako se monoterapijom ne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije nakon tri mjeseca primjene, sljedeći je korak dodavanje još jednog neinzulinskog antidijabetika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Na taj se način, u prosjeku, može očekivati daljnje sniženje HbA1c od približno 1 %. Uvođenje dvojne terapije opravdano je razmotriti i kao početno liječenje u oboljelih kojima je prilikom postavljanja dijagnoze utvrđena visoka vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c ≥ 9 %).

Ako primjenom dvojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, treba prije svega razmotriti suradljivost pacijenta i pravilnu primjenu lijekova. Potom je moguće zamijeniti neki od lijekova u terapijskoj shemi lijekom drugog mehanizma djelovanja, odnosno dodati treći neinzulinski antidijabetik ili inzulin. Općenito, povećanje broja lijekova povećava rizik od nuspojava i interakcija, negativno utječe na suradljivost pacijenta i povisuje cijenu liječenja (14).

U trojnoj neinzulinskoj terapiji jedna od racionalnih mogućnosti je primjena kombinacije metformina, pioglitazona i GLP-1 agonista kojom se istovremeno djeluje na sve glavne patofiziološke mehanizme u podlozi bolesti: inzulinska rezistencija, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre i oštećena sekretorna funkcija β-stanica (142).

Pri uvođenju inzulinske terapije najpogodnije za oboljeloga jest primjena terapijske sheme s jednom injekcijom bazalnog inzulina na dan uz zadržavanje metformina i/ili drugog antidijabetika koji je prethodno bio davan u liječenju. U osoba u kojih nije postignuta dobra regulacija glikemije uz navedenu bazal-oral shemu, opravdano je intenzivirati terapiju dodavanjem agonista GLP-1 receptora ili jedne doze brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok za korekciju postprandijalne hiperglikemije. Uvođenje GLP-1 agonista posebno je vrijedna opcija u pretilih osoba, jer omogućava jednaku ili bolju učinkovitost uz gubitak tjelesne mase i manje hipoglikemija nego u intenziviranoj terapiji dodavanjem brzodjelujućeg inzulina (op. u siječnju 2017. god. centraliziranim je postupkom u EU odobrena prva takva fiksna

kombinacija *insulin glargin / liksisenatid* koja još nije stavljena na hrvatsko tržište). Dodatna mogućnost intenziviranja terapije jest primjena predmiješanih inzulina kao fiksne kombinacije brzodjelujućeg i inzulina produljenog djelovanja. Primjenjuju se jednom ili dva puta na dan u dozi prema potrebama osobe sa šećernom bolesti. Ako se ni tada ne postiže dobra regulacija glikemije, sljedeći je korak intenziviranje terapije primjenom tzv. bazal-bolus sheme. Bazalni inzulin titrira se prema glikemiji natašte, a bolusi brzodjelujućeg inzulina uvode se prije obroka (≥ 2 puta dnevno), s tim da se doze titriraju prema vrijednostima glikemije prije sljedećeg obroka ili večernja doza prije spavanja. Iako ova terapijska shema omogućava najprecizniju i fleksibilnu nadoknadu potreba za inzulinom, složena je i teško se savladava posebice kad se radi o starijim osobama sa ŠBT2. U ovom stadiju bolesti većina oboljelih ima znatnu inzulinsku rezistenciju pa je otežano ili gotovo neprimjenjivo računanje potrebne doze inzulina prema količini ugljikohidrata u obroku kao u ŠBT1. Zbog toga ove osobe uglavnom trebaju više doze inzulina, a posebice je to slučaj u pretilih osoba. Nova mogućnost pojavila se dostupnošću SGLT2 inhibitora u liječenju. Tako dodavanje SGLT2 inhibitora u bazal-bolus terapijsku shemu uspješno poboljšava regulaciju glikemije i snižava potrebnu dozu inzulina uz dokazano veću sigurnost (14).

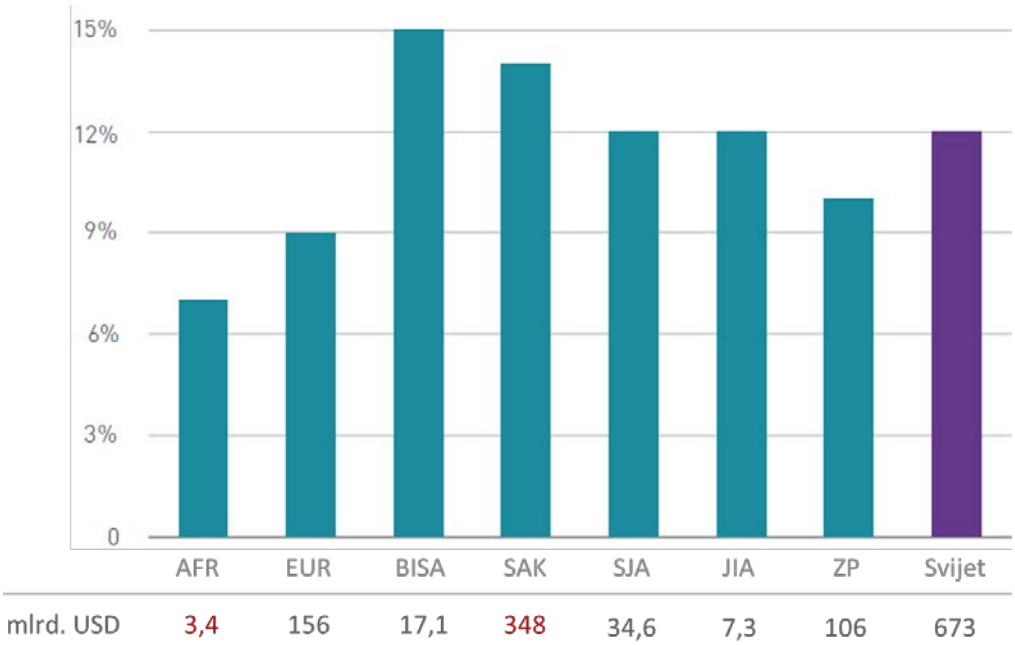
Iako je postizanje normoglikemije poput one u zdravih osoba za većinu bolesnika nedostižno, svaka terapija koja pridonosi postizanju glukoregulacije odgađa razvoj kroničnih komplikacija i time smanjuje troškove zdravstvene skrbi uz poboljšanu kvalitetu života oboljelih. Terapija ŠBT1 prvenstveno je usmjerena na održavanje dobre glikemije, a u bolesnika sa ŠBT2 dodatno se mora posvetiti pažnja liječenju pridruženih stanja kao što su debljina, hipertenzija i dislipidemija. Kako ŠBT2 nastupa mnogo ranije nego se dijagnosticira u početnu se terapiju nerijetko uvodi i liječenje već nastalih komplikacija (57).

Sveobuhvatan pristup u liječenju šećerne bolesti također podrazumijeva edukaciju, samokontrolu glikemije, nadzor čimbenika rizika i prevenciju komplikacija kao što je već opisano u prethodnim poglavljima.

1.7. TROŠKOVI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

1.7.1. Troškovi šećerne bolesti u svijetu i Europi

Šećerna bolest, osim zdravstvenih i socijalnih posljedica koje ima za pojedinca, njegove bližnje i društvo u cjelini, sa sobom nosi i velika ekonomska opterećenja. Trošak zdravstvene skrbi osoba sa šećernom bolesti dva do tri puta je veći u odnosu na ostalu populaciju. Izravni medicinski troškovi uključuju izdatke za prevenciju i liječenje ŠB i njenih komplikacija (izvanbolničko i bolničko liječenje, samokontrola bolesti, hitna i doživotna skrb), dok su neizravni troškovi povezani s gubitkom produktivnosti (zbog bolovanja i smanjene radne sposobnosti), narušenom kvalitetom života (invalidnošću) i prijevremenom smrtnošću. Najviše sredstava izdvaja se za liječenje bolesnika s uznapredovalom bolešću zbog brojnih komorbiditeta koji zahtjevaju dodatnu dijagnostičku obradu, lijekove i bolničko liječenje. Porastu medicinskih troškova doprinosi i sve učestalije propisivanje analoga inzulina iako je malo dokaza o njihovoj klinički značajnoj prednosti pred primjenom jeftinijih humanih inzulina (5). Prema procjenama IDF-a, globalni troškovi zdravstvene zaštite povezani sa šećernom bolesti 2015. god. iznosili su više od 670 milijardi američkih dolara, čineći gotovo 12 % ukupnih zdravstvenih troškova u svijetu (Slika 4). Od toga se najveći udio troškova (75 %) odnosio na zdravstvenu skrb osoba dobi od 50 do 79 godina, što je odraz veće prevalencije ŠB i komplikacija u ovoj dobnoj skupini. Većina zemalja, obuhvaćenih izvješćem IDF-a, za šećernu bolest izdvojila je između 5 % i 20 % ukupnih nacionalnih troškova za zdravstvo. Najnižu potrošnju imale su zemlje Afričke regije (isključivši Sjevernu Afriku) što se može objasniti najmanjom prevalencijom bolesti, ali i pripisati visokom udjelu nedijagnosticiranih slučajeva (više od dvije trećine oboljelih) te niskoj razini zdravstvene skrbi. Zbirna potrošnja triju zemalja s najviše izdataka za šećernu bolest (SAD, Kina i Njemačka) činila je čak 60 % ukupnih zdravstvenih troškova za ŠB u svijetu, iako u ove tri zemlje živi svega 35 % osoba sa šećernom bolesti. Nasuprot tome, Indija je kao druga zemlja u svijetu po broju oboljelih od šećerne bolesti izdvojila manje od 3 % ukupnih zdravstvenih troškova za ŠB u svijetu, što ukazuje na nedostatak odgovarajuće zdravstvene skrbi za sve oboljele. Europska regija s utrošenih 9 % regionalnog zdravstvenog proračuna, odnosno više od 150 milijardi američkih dolara, svrstala se na drugo mjesto u svijetu po visini troškova liječenja ŠB (nakon regije Sjeverne Amerike i Kariba, Slika 4) (9). U budućnosti se očekuje porast troškova ŠB, osobito u zemljama niskog i srednjeg dohotka s izraženim rastom stanovništva, urbanizacijom i promjenom načina života. Zbog porasta učestalosti ŠBT2 u dječjoj populaciji, možemo također očekivati da će opterećenje šećernom bolesti utjecati na puno više pojedinaca nego se trenutno predviđa iziskujući ogromne resurse u društvu (28).



SLIKA 4 Procijenjeni troškovi zdravstvene zaštite oboljelih od šećerne bolesti, dobi 20–79 godina, u svijetu i regionalno 2015. godine: udio ukupnih zdravstvenih troškova (%) i zdravstveni trošak šećerne bolesti (mlrd. USD)

AFR = Afrika (bez sjeverne subregije); EUR = Europa; BISA = Bliski istok i Sjeverna Afrika (Alžir, Egipat, Libija, Maroko, Sudan i Tunis); SAK = Sjeverna Amerika i Karibi; SJA = Srednja i Južna Amerika; JIA = Jugoistočna Azija; ZP = Zapadni Pacifik; mlrd. USD = milijarda američkih dolara. Izvor: (9).

1.7.1. Troškovi šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj

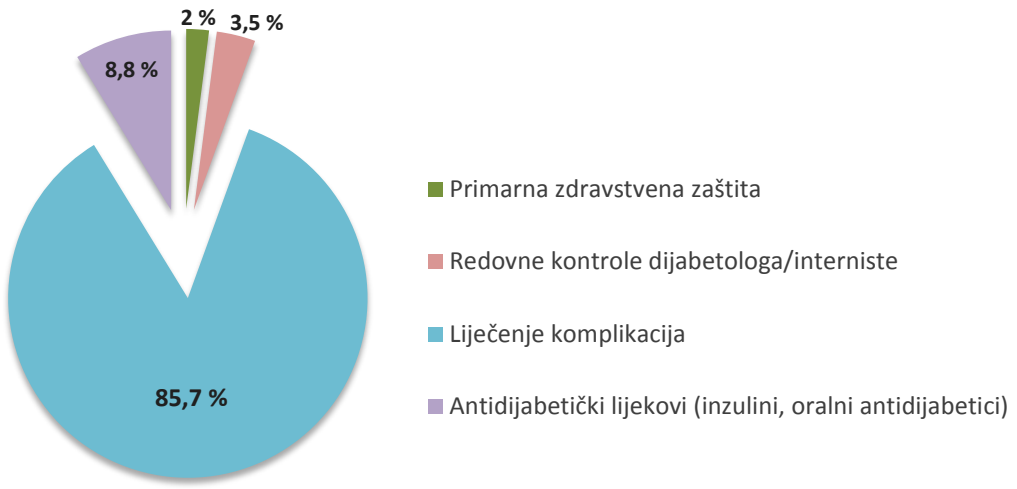
Šećerna bolest i u RH značajno financijski opterećuje zdravstveni sustav. Ekonomskom analizom troškova hrvatskog zdravstvenog proračuna iz 2009. god. utvrđeno je da ukupan trošak liječenja ŠBT2 u Hrvatskoj iznosi više od 2,5 milijarde kuna, odnosno doseže iznos od gotovo 2000 eura po bolesniku godišnje. Analiza je rađena iz perspektive obaveznog i dopunskog zdravstvenog osiguranja Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), pa se gotovo svi uključeni podaci (98,7 %) odnose na izravne zdravstvene troškove. Najveći udio izravnih troškova od čak 85,7 % čini liječenje komplikacija ŠB pri čemu su vodeće hipertenzija i kardiopatija (Tablica 5).

TABLICA 5 Udjeli troškova pojedinih komplikacija (%) u ukupnom trošku šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj 2009. godine

Vrsta komplikacije	**%**
Hipertenzija i kardiopatija	21,66
Infarkt miokarda	19,51
Periferna arterijska bolest	14,77
Dijabetička nefropatija	12,32
Moždani udar	9,75
Dijabetičko stopalo	6,04
Depresija	0,66
Dijabetička polineuropatija	0,64
Dijabetička retinopatija	0,37
Ukupno troškovi komplikacija	**85,72**

Izvor: (49).

Prema distribuciji resursa zdravstvene zaštite najveći dio sredstava (74,2 %) odlazi na lijekove i bolničko liječenje komplikacija, a tom opterećenju najviše pridonose akutni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest i moždani udar. Iako je najučestalija komplikacija dijabetička retinopatija, najveći ekonomski izdaci po bolesniku povezani su uz liječenje dijabetičke nefropatije. U ukupnoj strukturi troškova (11,5 % izdataka HZZO-a) na lijekove za liječenje šećerne bolesti (oralni antidijabetici i inzulini) otpada svega 8,8 %, a redovite kontrole u primarnoj ili na višim razinama zdravstvene skrbi osoba sa šećernom bolesti čine 5,5 % ukupnih troškova (Slika 5) (49).



SLIKA 5 Raspodjela troškova liječenja šećerne bolesti tipa 2 unutar javnog zdravstvenog sustava Republike Hrvatske 2009. godine

Izvor: (49)

Brojnim je studijama dokazano da se dobrom regulacijom ŠB izbjegava ili odgađa razvoj komplikacija, čime se smanjuju troškovi liječenja i ujedno povećava kvaliteta života oboljelih. Neki od glavnih čimbenika rizika nastajanja kasnih dijabetičkih komplikacija jesu neprimjerena metabolička regulacija bolesti (povišenje HbA1c), povišene vrijednosti krvnog tlaka i povišena razina kolesterola. Primjerenom metaboličkom regulacijom bolesti, koja se ogleda u sniženju HbA1c, postiže se smanjenje mikrovaskularnih komplikacija za 24 %, smanjenje infarkta miokarda za 15 %, kao i niža smrtnost (143). Snižavanje vrijednosti povišenog krvnog tlaka omogućava smanjenje smrtnosti povezane sa ŠB za 32 %, smanjenje pojave moždanog udara za 44 % i smanjenje mikrovaskularnih komplikacija za 37 % (144).

Nakon analiziranih troškova šećerne bolesti u RH, provedena je i simulacija kontrole rizičnih čimbenika tijekom desetogodišnjeg razdoblja kako bi se utvrdio ekonomski učinak pojačane regulacije metaboličkih pokazatelja (HbAc1, sistolički krvni tlak, kolesterol). U tu svrhu uspoređene su dvije strategije liječenja bolesnika sa ŠBT2 i njihova isplativost u smanjenju troškova dijabetičkih komplikacija: a) uobičajeni, dotadašnji pristup kojim se u više od 60 % bolesnika ne postižu ciljne vrijednosti ni jednog od promatranih metaboličkih pokazatelja, i b) intenzivirani pristup kojim se postiže primjerena regulacija glikemije te snižavanje vrijednosti krvnog tlaka na 130/80 mmHg i kolesterola u okviru preporučenih vrijednosti (op. preporučene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka od 2015. godine su do 140/90 mmHg). Unatoč dodatnom opterećenju zdravstvenog sustava od 19 % (uslijed povećanja broja specijalističkih pregleda, ažurnijeg kontroliranja laboratorijskih testova, pravodobnog liječenja te

povećanja potrošnje antidijabetika, antihipertenziva i hipolipemika), rezultati su pokazali potencijalne znatne uštede koje se mogu ostvariti intenziviranim pristupom u skrbi za oboljele. Također je pokazano da će pojedinac kojem se bolest otkrije prije pojave komplikacija i koji ima intenzivirani pristup u liječenju očekivano živjeti 13 % vremena duže, a vrijeme od postavljanja dijagnoze do pojave komplikacija produžit će se čak 3,4 puta. Moguća ušteda u zdravstvenom sustavu na nacionalnoj razini tijekom analiziranog perioda bila bi viša od dvije milijarde kuna ukazujući na dugoročnu isplativost pojačane kontrole bolesnika i ranije primjene liječenja (53).

Uz optimizaciju pristupa u liječenju s ciljem prevencije komplikacija ŠB, za troškovno rasterećenje hrvatskog zdravstvenog sustava nužno je i provođenje mjera primarne prevencije kako bi se usporio rast broja oboljelih općenito. Kao put ka smanjenju troškova i povećanju razine zdravlja naglašava se i važnost implementiranja sustava informacijskih tehnologija s praćenjem indikatora kvalitete skrbi oboljelih. Tu svakako treba istaknuti ekonomski aspekt redovitog prijavljivanja bolesnika u CroDiab registar. Osim što bolesnici čiji liječnici redovito prijavljuju podatke u CroDiab-u imaju bolju kontrolu bolesti, uštede koje se mogu postići obuhvaćanjem većeg broja populacije oboljelih nisu zanemarive i iznose i do 13 % ukupnih troškova liječenja (145).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada bio je kroz sedmogodišnje razdoblje (2010.–2016.) u Hrvatskoj pregledno prikazati:

1. karakteristike prijavljenih sumnji na nuspojave antidijabetika (ATK skupina A10) prema učestalosti ili udjelu prijavljivanja, dobnoj skupini i spolu bolesnika, pripadnosti organskom sustavu, kriteriju ozbiljnosti i utjecaju potencijalnih interakcija, uz poseban osvrt na nuspojave novih antidijabetika čiji sigurnosni profil treba još dodatno razjasniti;
2. kretanje ukupne i pojedinačne potrošnje antidijabetika, izraženo financijski i u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika na dan (DDD/TSD), a kako bi se usporedile prijavljene nuspojave antidijabetika s promjenama u njihovoj potrošnji tijekom istog promatranog razdoblja.

Naime, u ispitivanom sedmogodišnjem razdoblju na tržištu RH pojavili su se antidijabetici novog mehanizma djelovanja kao i nove kombinacije antidijabetika, od kojih su neki pod dodatnim regulatornim praćenjem zbog ograničenih podataka o sigurnosti dugoročne primjene u široj populaciji. Također su sukladno povećanom broju dostupnih antidijabetika obnovljene hrvatske smjernice za farmakološko liječenje ŠBT2. Lijekovi s novim mehanizmima djelovanja važan su napredak u stručnom i znanstvenom smislu, ali njihova učinkovita primjena u svakodnevnoj praksi zahtijeva dobro razumijevanje svih prednosti kao i mogućih štetnih učinaka.

Retrospektivno istraživanje navedenih podataka, povezanih s propisivanjem i primjenom antidijabetika u RH, može doprinjeti boljem poznavanju nuspojava antidijabetika i stoga biti dodatna pomoć pri planiranju racionalne farmakoterapije ŠB u našoj zemlji. Racionalnom primjenom antidijabetika u znatnoj se mjeri mogu spriječiti njihovi neželjeni učinci, poboljšati ishodi liječenja te ujedno smanjiti troškovi zdravstvene skrbi oboljelih.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Pretraživanje literature

Pretražena je stručna literatura iz endokrinologije, patofiziologije, farmakologije i ostalih relevantnih područja medicine i farmacije, na osnovu čega su u radu prikazana najnovija saznanja o klasifikaciji i patofiziologiji šećerne bolesti, njenim komplikacijama i komorbiditetima, metodama ranog otkrivanja te mogućnostima prevencije. Poseban je osvrt dan na farmakološko liječenje glavnih tipova šećerne bolesti, uzevši u obzir preporuke smjernica Američkog dijabetičkog društva (ADA) iz 2017. godine i Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora (HDDBM-HLZ) iz 2016. godine. Klinički i farmakološki podaci pojedinih skupina antidijabetika dodatno su potkrijepljeni stručnim informacijama iz Sažetaka opisa svojstava lijeka (SPC), dostupnih na mrežnim stranicama HALMED-a za nacionalno odobrene lijekove te EMA-e za centralizirano odobrene lijekove.

Tijekom izrade rada pregledani su znanstveni radovi, većinom objavljeni između 2009. i 2017. godine, pretraživanjem bibliografskih baza kao što su PubMed, Medscape, ScienceDirect i Scopus prema ključnim riječima (na engl./hrv. jeziku): *type 2 diabetes, prediabetes, metabolic syndrome, gestational diabetes, obesity, glucolipotoxicity, islet beta-cell dysfunction, insulin resistance, diabetes epidemiology, diabetes prevention, standards of care in diabetes, diabetes complications, oral antidiabetic drugs, incretin therapy, insulin therapy, antidiabetic drug utilization, adverse drug reaction, spontaneous report* itd. Osobito su proučeni recentni radovi stručno-znanstvenih časopisa dijabetoloških organizacija: Diabetologia Croatica (Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac i HDDBM-HLZ), Diabetologia (Europsko udruženje za istraživanje dijabetesa, EASD), Diabetes i Diabetes Care (ADA).

Epidemiološki pokazatelji kao što su morbiditet, mortalitet i troškovi zdravstvene skrbi ŠB u svijetu i Europi pretraženi su prema zadnje dostupnim statističkim publikacijama Svjetske zdravstvene organizacije "Global report on diabetes" za 2016. godinu i Međunarodne dijabetičke federacije "IDF Diabetes Atlas" za 2015. i 2017. godinu. Nacionalni epidemiološki podaci o ŠB dodatno su pretraženi u publikacijama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, uključujući zadnje objavljeni Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu te znanstvene i stručne članke Hrvatskog časopisa za javno zdravstvo.

Pronađeni podaci iznad opisanim literaturnim pretraživanjem prikazani su u obliku preglednog rada.

3.2. Farmakovigilancijski sustav i pregled podataka o nuspojavama antidijabetika

Pored poželjnog, terapijskog učinka svaki lijek može izazvati i štetne učinke ili nuspojave, pri čemu omjer koristi i rizika mora biti prihvatljiv za pacijenta. Nuspojave lijekova smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju morbiditet i mortalitet, te ujedno predstavljaju značajan financijski teret za zdravstvene sustave (146). Prije stavljanja lijeka u promet informacije o njegovoj sigurnoj primjeni i djelotvornosti uglavnom su ograničene na iskustvo stečeno u kliničkim ispitivanjima, u kojima se obično mogu otkriti samo češće nuspojave. Naime, kontrolirani uvjeti kliničkih ispitivanja u kojima bolesnici primaju lijekove (izravan medicinski nadzor, mali broj ispitanika, bez značajnog izlaganja drugim lijekovima, odsutnost drugih bolesti itd.) ne odražavaju nužno uvjete u kojima će se lijek koristiti u stvarnom životu. Iz tih su razloga podaci o rijetkim nuspojavama, interakcijama lijekova, učincima dugotrajne primjene lijeka kao i primjene lijeka u posebnih skupina bolesnika (poput starijih, bubrežnih ili jetrenih bolesnika) nedostatni. Stoga se lijek nakon stavljanja u promet i primjene u široj populaciji treba kontinuirano pratiti pri čemu su vrijedan izvor podataka spontane prijave sumnji na nuspojave. Spontanim prijavljivanjem nuspojava naziva se svako prijavljivanje koje nije poticano, odnosno ne proizlazi iz postmarketinškog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka ili bilo kakvog organiziranog prikupljanja podataka (npr. sustavnog prikupljanja podataka kao dijela ankete među bolesnicima) (147).

Praćenje sigurnosti lijekova, poznato kao farmakovigilancija (grč. φάρμακον, pharmacon: lijek i lat. vigilare*:* budno paziti), obuhvaća niz aktivnosti povezanih s otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem, prevencijom i postupanjem u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o štetnim učincima primjene lijekova (147). Praćenjem lijeka tijekom njegovog cijelog životnog ciklusa moguće je prepoznati nove, dotad neuočene nuspojave te otkriti nove informacije o ranije poznatim nuspojavama (npr. promjena učestalosti pojavljivanja). Povezanost ovih sigurnosnih signala s primjenom lijeka istražuje se uzimajući u obzir spontane prijave koje proizlaze iz primjene lijeka širom svijeta te druge izvore podataka: neintervencijske studije, klinička ispitivanja, znanstvenu literaturu, izloženost lijeku (npr. broj osoba koje uzimaju lijek), duljinu primjene lijeka itd. Ocijeni li se potrebnim, poduzimaju se odgovarajuće regulatorne aktivnosti (npr. izmjena informacija o lijeku) kako bi se prepoznati rizici umanjili (148). Mjere kao što su uvođenje novih kontraindikacija i mjera opreza (npr. izostavljanje pojedinih skupina bolesnika za koje se lijek pokazao rizičnim) u većini su slučajeva dostatne za umanjenje rizika, dok je rjeđe potrebno ograničiti indikaciju za primjenu lijeka. Oduzimanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet iz sigurnosnih razloga, odnosno povlačenje lijeka iz prometa, predstavlja krajnju mjeru kada se ocijeni da je omjer koristi i rizika primjene lijeka negativan te nikakvim pristupom nije moguće osigurati

zadovoljavajuće umanjenje rizika njegove primjene. Ukidanje odobrenja stoga predstavlja kraj životnog ciklusa lijeka.

Sumnja na najmanju mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje, odnosno nuspojava se treba prijaviti i na temelju sumnje da je povezana s lijekom (149). Naime, štetni učinci uočeni nakon primjene lijeka nužno ne moraju biti uzrokovani ili povezani s lijekom, već mogu biti posljedica drugih čimbenika, primjerice odraz same bolesti ili interakcije lijekova u istovremenoj primjeni. Stoga svaku prijavu sumnje na nuspojavu treba razmatrati u kontekstu svih dostupnih podataka o lijeku i pacijentu.

Obveza prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova za zdravstvene radnike i farmaceutske tvrtke koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet definirana je europskim i posljedičnim nacionalnim propisima. U kontekstu obveze prijavljivanja, nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na primjenu lijeka. Navedeno uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka u skladu s odobrenim uvjetima (npr. u odobrenim indikacijama), ali i uslijed primjene lijeka izvan odobrenih uvjeta, uključujući predoziranje, *off-label* primjenu (izvan odobrene indikacije, puta primjene, dobne skupine i dr.), pogrešnu primjenu, zlouporabu i medikacijske pogreške, kao i nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti lijeku. Prema težini, nuspojave mogu varirati od blagih smetnji do ozbiljnih nuspojava koje mogu uključiti: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, invalidnost ili trajnu nesposobnost, razvoj anomalije kod novorođenčeta uslijed primjene lijeka u trudnoći te ostala medicinski značajna stanja. Radi harmonizacije prijavljivanja ozbiljnosti pojedinih nuspojava, HALMED na svojim mrežnim stranicama redovito objavljuje popis ozbiljnih nuspojava koje se svrstavaju u kategoriju medicinskih značajnih stanja (149). Obveza prijavljivanja odnosi se i na ozbiljne i ne-ozbiljne nuspojave, te na neočekivane nuspojave (nuspojave koje nisu od ranije poznate za lijek) kao i očekivane nuspojave (nuspojave koje su od ranije poznate i navedene u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku).

Sumnje na nuspojave zdravstveni radnici i pacijenti mogu izravno prijaviti HALMED-u putem pošte, telefaksa ili elektroničke pošte, slanjem ispunjenog Obrasca za prijavu nuspojave koji je dostupan na mrežnoj stranici HALMED-a. Sumnje na nuspojave također je moguće prijaviti ispunjavanjem *on-line* obrasca na mrežnoj stranici HALMED-a, a od svibnja 2016. godine i putem mobilne aplikacije za pametne telefone. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet sve sumnje na nuspojave prijavljuju elektronički, putem sustava EudraVigilance. EudraVigilance je sustav osmišljen za prikupljanje i obradu prijava sumnji na nuspojave lijekova odobrenih u Europskom gospodarskom prostoru (EEA). Za razvoj, održavanje i koordinaciju sustava EudraVigilance kao europske baze nuspojava odgovorna je EMA (150).

Prijave sumnji na nuspojave sadrže podatke o prijavitelju, pacijentu (dob, spol, povijest bolesti), nuspojavi (trajanje, opis, ishod i druge pojedinosti) te primijenjenom liječenju (podaci o suspektnom lijeku i ostalim lijekovima u istovremenoj primjeni).

Sukladno praksi u zemljama EEA, Nacionalni centar za praćenje nuspojava u RH je HALMED koji u sklopu WHO programa za međunarodno praćenje sigurnosti lijekova aktivno surađuje sa Suradnim centrom WHO-a u Uppsali (*Uppsala Monitoring Centre*, WHO-UMC) (149). Podaci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova zabilježenih u RH elektronički se unose i obrađuju u nacionalnoj bazi nuspojava naziva VigiFlow. Sustav VigiFlow, kojeg je razvio WHO-UMC, dostupan je nacionalnim centrima za nuspojave uz odgovarajuću naknadu i autorizaciju te je ujedno povezan sa svjetskom bazom nuspojava VigiBase. Stoga se nacionalni podaci o zaprimljenim i obrađenim nuspojavama (tzv. sigurnosne prijave pojedinačnih slučajeva) elektroničkim putem i uz zaštitu povjerljivih podataka izravno prosljeđuju u svjetsku bazu VigiBase, za čiji je razvoj i održavanje također odgovoran WHO-UMC (151). Od pristupanja RH Europskoj uniji nacionalna izvješća o prijavama sumnji na nuspojave prosljeđuju se i u europsku bazu nuspojava EudraVigilance.

Nuspojave koje se unose u navedene računalne baze klasificiraju se ili "kodiraju" prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) medicinskog rječnika za regulatorne poslove MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), kojeg je razvilo Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu primjenu (ICH). Ovaj međunarodno dogovoreni rječnik standardne medicinske terminologije koristi se za razmjenu medicinskih informacija u regulatornim postupcima prije i nakon stavljanja lijeka u promet. Rječnik obuhvaća ujednačeno medicinsko nazivlje za dijagnoze, bolesti, simptome i znakove, terapijske indikacije, medikacijske pogreške, rezultate istraživanja, kirurške i medicinske postupke te medicinsku/socijalnu/obiteljsku anamnezu (152). Stručna obrada prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave uključuje ocjenu uzročno-posljedične povezanosti, ozbiljnosti, očekivanosti te mogućeg mehanizma nastanka ili tipa nuspojave. Na osnovu kriterija WHO-UMC-a povezanost nuspojave i lijeka može se ocijeniti kao sigurna, vjerojatna, moguća, nije vjerojatna te, ako su podaci nedostatni, kao neklasificirana ili povezanost nije moguće ocijeniti (153).

Iako se svi lijekovi pomno prate nakon stavljanja u promet, farmakovigilancijskom legislativom EU iz 2012. godine uveden je novi postupak označavanja lijekova koji se nalaze pod intenzivnijim praćenjem regulatornih tijela. Lijekovi pod dodatnim praćenjem u svojem sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku imaju istaknut simbol okrenutog istostraničnog crnog trokuta uz objašnjenje značenja simbola, što omogućuje brzu i jednostavnu identifikaciju spomenutih lijekova. To su lijekovi čiji sigurnosni profil nije u

potpunosti poznat (sadrže novu djelatnu tvar ili su ograničeni podaci o dugoročnoj primjeni) ili lijekovi s novim sigurnosnim rizikom koji nije u potpunosti opisan. Namjena crnog trokuta je dodatno potaknuti zdravstvene radnike i pacijente da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka označenog ovim simbolom kako bi se u što kraćem vremenu prikupile potrebne informacije i razjasnio rizik primjene u kliničkoj praksi (154).

Nacionalne sigurnosne prijave pojedinačnih slučajeva nuspojava antidijabetika (ATK skupina A10) pretražene su u razdoblju od 01. siječnja 2010. do 31. prosinca 2016. god. pomoću programskog alata VigiLyze baze nuspojava VigiBase. Navedeni slučajevi odnose se na spontane prijave nuspojava koje su HALMED-u izravno uputili zdravstveni radnici, pacijenti ili njihovi skrbnici te nositelji odobrenja (farmaceutske tvrtke), kao i na nuspojave zabilježene postmarketinškim neintervencijskim ispitivanjem lijeka u RH. Pritom je važno napomenuti da prijava pojedinačnog slučaja može uključivati opis jedne ili više nuspojava kao i više lijekova s čijom se primjenom povezuje sumnja na nuspojavu. Opis nuspojava temelji se na MedDRA verziji 21.0.

Slučajevi nuspojava analizirani su do pete razine ATK-a s obzirom na učestalost prijavljivanja (udio prijava za pojedine skupine antidijabetika te u odnosu na ukupan broj prijavljenih nuspojava lijekova), dob i spol bolesnika, pripadnost nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i ozbiljnost nuspojave. Dodatno su razmatrane prijave nuspojava za koje je prijavitelj naznačio da su potencijalno posljedica interakcije lijekova u istodobnoj primjeni, a pritom je korišten interakcijski program Micromedex (Truven Health Analytics, IBM Watson Health 2018).

Također je dan pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih za pojedine antidijabetike, a prema podacima iz objavljenih godišnjih Izvješća HALMED-a o nuspojavama lijekova za 2010. do 2016. godinu (155) te arhivi Pisama zdravstvenim radnicima na mrežnim stranicama HALMED-a upućenih u navedenom razdoblju (156).

3.3. ATK/DDD sustav i pregled podataka o potrošnji antidijabetika

Sukladno odredbama nacionalnih propisa (147, 157), cjelokupnu potrošnju lijekova u RH sustavno prati HALMED koji na svojim mrežnim stranicama redovito objavljuje godišnja izvješća temeljem podataka o prometu lijekova dostavljenih iz javnih i bolničkih ljekarni te specijaliziranih prodavaonica za promet na malo lijekovima. Danas gotovo sve zemlje EU-a izdaju ovakve preglede kretanja nacionalne potrošnje lijekova kao dodatnu pomoć u planiranju racionalne farmakoterapije. Kako bi se ovi podaci mogli uspoređivati (primjerice, između pojedinih skupina lijekova i između više zemalja) za njihov se prikaz kao međunarodno dogovoreni standardi koriste anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova (ATK) i tehnička jedinica definiranih dnevnih doza (DDD). Za razvoj ATK/DDD sustava odgovoran je Suradni centar WHO-a za metodologiju obrade podataka o potrošnji lijekova, koji djeluje u okviru Norveškog zavoda za javno zdravstvo u Oslu (WHO-NIPH) (158).

Prema ATK sustavu WHO-a djelatne tvari razvrstane su u 14 različitih skupina ovisno o organu ili anatomskoj cjelini na kojoj se očituje glavni učinak lijeka (1. razina). Svaka glavna anatomska skupina nadalje se grana na četiri niže razine: terapijska podskupina (2. razina), farmakološka i kemijska podskupina (3. i 4. razina) te INN ili međunarodno nezaštićeno ime djelatne tvari (5. razina), kao što je ilustrirano na primjeru klasifikacije metformina s ATK oznakom A10BA02:

A	Probavni sustav i metabolizam (1. razina ili anatomska glavna skupina)
A10	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti (2. razina ili terapijska podskupina)
A10B	Lijekovi za snižavanje glukoze u krvi, isključujući inzuline (3. razina ili farmakološka podskupina)
A10BA	Bigvanidi (4. razina ili kemijska podskupina)
A10BA02	metformin (5. razina ili kemijska tvar)

Svim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar metformin pridružuje se na taj način ista oznaka A10BA02. Djelatna tvar može imati više od jedne ATK oznake ako je dostupna u dvije ili više jačina ili farmaceutskih oblika (različitih puteva primjena), s jasno različitom indikacijom. Novi lijekovi koji ne pripadaju postojećoj 4. razini u ATK sustavu svrstavaju se u tzv. X skupinu ili skupinu "ostalih" unutar odgovarajuće 3. razine. Nova 4. razina u pravilu se formira ako su za terapijsku primjenu odobrene najmanje dvije

djelatne tvari koje se uklapaju u istu kemijsku podskupinu unutar određene 3. razine. Sustav ATK klasifikacije omogućava statističku obradu potrošnje lijekova na pet hijerarhijskih razina, sve do pete razine koja pokazuje potrošnju svake djelatne tvari odnosno lijeka s tom tvari.

S obzirom na to da se cijene lijekova mijenjaju te su različite za pojedini lijek u različitim zemljama, statistička obrada podataka o potrošnji lijekova temeljena na financijskim podacima od manjeg je značaja. Osim toga, porast potrošnje jeftinijih lijekova neznatno će utjecati na sliku o ukupnim troškovima za lijekove, dok će uvođenje skupljih lijekova u terapiju biti primjetljivije. Nadalje, kada se u svrhu praćenja potrošnje lijekova koriste veličine kao što je primjerice broj tableta, broj pakiranja itd., često nisu moguće usporedbe između različitih lijekova koji imaju različite veličine pakiranja ili su različitog farmaceutskog oblika. Stoga WHO preporuča praćenje potrošnje lijekova pomoću DDD-a kao definirane jedinice mjerenja koja je neovisna o promjeni cijena lijekova, promjeni tečaja valute i farmaceutskom obliku. Tehnička jedinica DDD definirana je kao prosječna dnevna doza održavanja za lijekove korištene u njihovoj glavnoj indikaciji kod odraslih osoba. DDD se dodjeljuje onim lijekovima koji imaju ATK oznaku, a određuje se temeljem procjene međunarodne primjene lijeka imajući u vidu razlike u terapijskoj tradiciji, odobrenoj dozi i indikaciji između pojedinih zemalja. U svim slučajevima, osim kod posebno formuliranih pedijatrijskih pripravaka, koriste se doze za odrasle. Brojčane vrijednosti DDD-ova za lijekove najčešće su iste bez obzira na način primjene, iako se u određenim slučajevima mogu i razlikovati. Lijekovi s različitom bioraspoloživosti za različite puteve primjene imat će više od jednog DDD-a te će svaki od njih biti povezan s određenim putom primjene (oralno, intravenski, sublingvalno i sl.). Za pripravke kod čije primjene nakon udarne doze slijedi nekoliko manjih doza održavanja, kao osnova za utvrđivanje DDD-a uzima se doza održavanja. DDD se obično izražava kao količina ili jačina djelatne tvari (g, mg, µg, IU). Kada je to nemoguće, kao što je slučaj kod kombinacija lijekova te nekih tekućih pripravaka, DDD se izražava kao broj jediničnih doza (broj tableta, kapsula, mililitara, ampula i sl.). Prilikom obrade podataka o potrošnji lijekova mora se uzeti u obzir da DDD nije nužno najčešće propisana ili korištena doza te je iz ovog podatka često teško procijeniti broj pacijenata koji koriste lijekove. Stoga nam DDD jedinica daje samo grubu procjenu potrošnje lijekova koja tek otprilike odgovara morbiditetu populacije. Nadalje, nedostaje podatak o adherenciji pacijenata te stoga u ljekarni izdani lijekovi ne moraju nužno biti i potrošeni. HALMED-ova godišnja izvješća o potrošnji lijekova dodatno su ograničena trenutnom aplikacijom za obradu prikupljenih podataka MaPIS (MApro d.o.o. za informatiku i usluge, Rijeka), koja ne uključuje farmakoepidemiološke varijable kao što su dob i spol pacijenta te indikacija izdanog lijeka (npr. ŠBT1 ili ŠBT2).

Istraživanje nacionalne potrošnje antidijabetika (ATK skupina A10) u razdoblju od 2010. do 2016. godine provedeno je na temelju rutinski prikupljenih podataka HALMED-a iz javnih i bolničkih ljekarni o broju izdanih originalnih pakiranja pojedinog lijeka krajnjim korisnicima, čime se dobiva najbliži uvid u njihovu stvarnu potrošnju. Podaci su iskazani brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan ili DDD/TSD) te financijski s ukupnim iznosom u kunama prema veleprodajnoj cijeni za svaki lijek koja odgovara cijeni s liste lijekova HZZO-a. Za izračun broja DDD/TSD u pojedinoj promatranoj godini korištene su DDD vrijednosti utvrđene od WHO-NIPH-a te procijenjeni broj stanovnika prema službenim podacima Državnog zavoda za statistiku RH u odnosnoj godini, a prema izrazu:

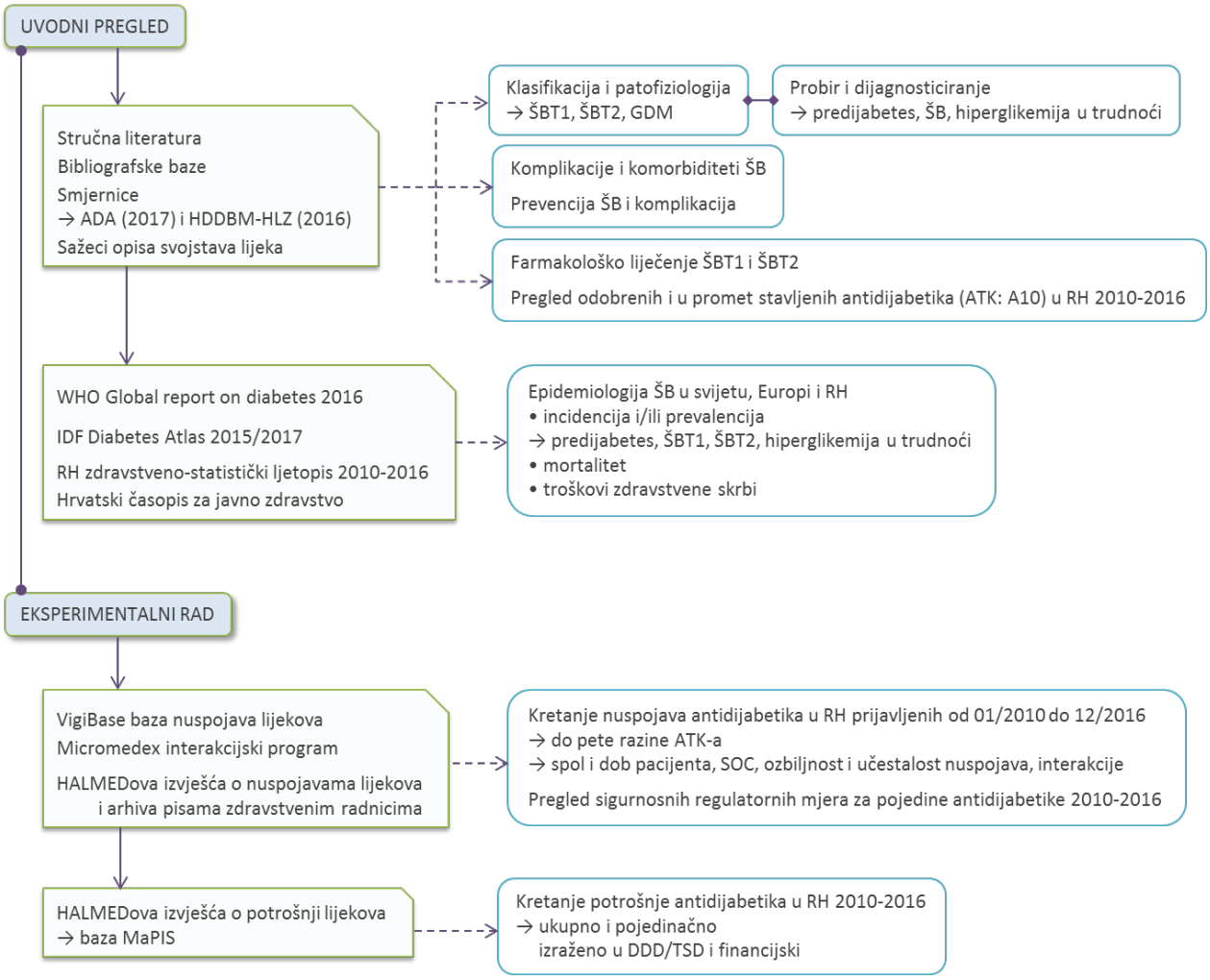
$$DDD/TSD = \frac{ukupna\ količina\ izdanog\ lijeka\ u\ godinu\ dana\ (mg\ ili\ broj\ tbl.) \times 1000}{DDD\ (mg\ ili\ broj\ tbl.) \times broj\ stanovnika \times 365\ (dana)}$$

Količina izdanog lijeka (obično izražena u miligramima) određenog farmaceutskog oblika i veličine pakiranja odgovara umnošku jačine jedinične doze (npr. miligrami djelatne tvari u tableti), broja jediničnih doza u jednom pakiranju lijeka (npr. broj tableta u kutiji) i ukupnog broja izdanih pakiranja u promatranoj godini. Ukupna količina izdanog lijeka u godinu dana jednaka je zbroju količine svih izdanih farmaceutskih oblika, različitih jačina i veličina pakiranja određene djelatne tvari. Pri izračunu DDD/TSD za fiksne kombinacije oralnih antidijabetika korištene su vrijednosti količine izdanog lijeka i DDD-a izražene kao broj tableta umjesto u miligramima, odnosno u obzir nisu uzete jačine pojedinih djelatnih tvari u kombinaciji.

Potrošnja izražena kao DDD/TDS nudi procjenu dijela stanovništva ili ispitivane populacije koja je dobila određeni lijek za liječenje tijekom određenog broja dana promatranog razdoblja (obično u godinu dana). Primjerice, procjenjuje se da potrošnja lijeka od 10 DDD/TSD u promatranoj godini odgovara dnevnom korištenju DDD-a tog lijeka (npr. 2 g metformina ili 2 tablete kombinacije metformin/glibenklamid) u jedan posto stanovništva (određene zemlje, određene dobne skupine i sl.).

Podaci su obrađeni korištenjem Microsoft Office paketa (Excel 2010), pri čemu je uspoređena ukupna potrošnja antidijabetika s ukupnom potrošnjom lijekova, potrošnja između pojedinih skupina antidijabetika te promjene u njihovoj potrošnji između pojedinih godina promatranog razdoblja. Prikazani podaci o potrošnji antidijabetika također su uspoređeni s terapijskim smjernicama HDDBM-HLZ-a iz 2011. i 2016. godine (14, 90) te smjernicama s osnovne i dopunske liste HZZO-a objavljenima u ispitivanom razdoblju (159).

Sažetak metodologije ovog rada shematski je prikazan na Slici 6.



SLIKA 6 Algoritam prikupljanja podataka za pregledni i eksperimentalni sadržaj rada

ADA = Američko dijabetičko društvo; HDDBM-HLZ = Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora; ŠBT1(2) = šećerna bolest tipa 1(2); GDM = gestacijski dijabetes; WHO = Svjetska zdravstvena organizacija; IDF = Međunarodna dijabetička federacija; RH = Republika Hrvatska; HALMED = Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode; ATK = Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; SOC = klasifikacija organskih sustava; DDD/TSD = definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. PRIKAZ PRIJAVLJENIH NUSPOJAVA ANTIDIJABETIKA

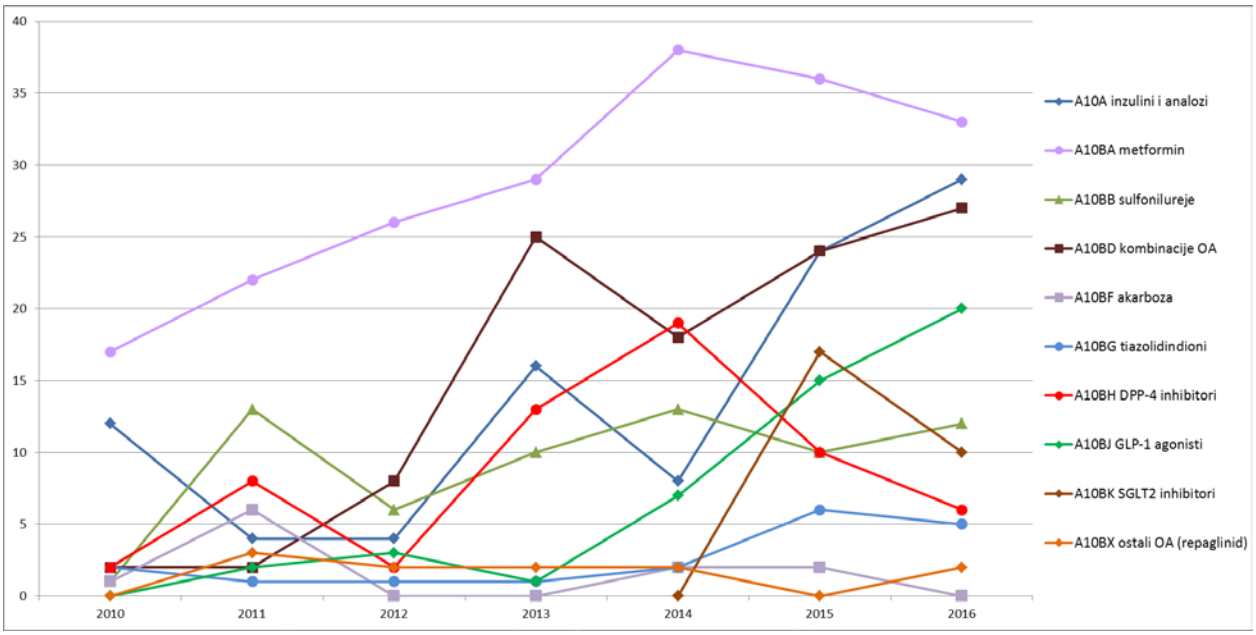
4.1.1. Učestalost nuspojava

U ispitivanom razdoblju, od početka 2010. do kraja 2016. god., obuhvaćeno je ukupno 620 prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine antidijabetika (ATK: A10) u Republici Hrvatskoj, uključujući 15 prijava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja. U prijavljenim slučajevima nuspojava antidijabetika zabilježeno je 374 različitih štetnih reakcija ili nuspojava, od čega je njih 29 prijavljeno najmanje 10 puta. Tijekom navedenog razdoblja udio prijava nuspojava antidijabetika u ukupnom broju prijava za sve lijekove iznosi prosječno 3,8 % (Tablica 6). Broj prijava za antidijabetike bilježi prosječnu stopu rasta 28,8 % godišnje, što je dijelom rezultat kontinuirane edukacije javnosti i zdravstvenih djelatnika koju HALMED provodi u svrhu promicanja važnosti prijavljivanja nuspojava s posljedičnim utjecajem i na pojačano prijavljivanje od strane pacijenata. Najveći broj slučajeva nuspojava antidijabetika zabilježen je 2015. god. (143/620) kada je prisutan i dvostruko veći udio pacijenata kao prijavitelja u odnosu na njihov prosječni udio prijava u sedmogodišnjem periodu: 14 % (20/143) naspram 7,1 % (44/620).

TABLICA 6 Usporedni prikaz broja prijava sumnji na nuspojave svih lijekova i antidijabetika (A10) od 2010. do 2016. godine

Godina	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Svi lijekovi	983	1831	1737	2223	2658	3158	3146
Antidijabetici	37	57	49	93	106	143	135
Udio antidijabetika (%)	3,8	3,1	2,8	4,2	4,0	4,5	4,3

Prema ukupnim podacima za promatrano razdoblje najviše slučajeva nuspojava prijavljeno je za bigvanide ili metformin (A10BA = 201), kombinirane oralne antidijabetike (A10BD = 106) i inzulinske pripravke (A10A = 97). Kretanje broja nacionalnih prijava sumnji na nuspojave pojedinih skupina antidijabetika tijekom ispitivanog razdoblja prikazano je na Slici 7.



SLIKA 7 Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave pojedinih skupina antidijabetika od 2010. do 2016. godine

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

Broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijava jer je u prijavi pojedinačnog slučaja moguće navesti jedan ili više lijekova pod sumnjom. U spomentih 620 prijava nuspojava antidijabetika opisano je ukupno 803 lijeka pod sumnjom, a od toga 665 antidijabetika. Kao što je prikazano u Tablici 7, u promatranom razdoblju najmanje 15 prijava ukupno imaju sljedeći antidijabetici: metformin (201), metformin/vildagliptin (43), metformin/sitagliptin (40), inzulin detemir (39), gliklazid (32), sitagliptin (31), brzodjelujući inzulin aspart (30), dapagliflozin (25), glimepirid (24), liraglutid (24), inzulin glargin (17), pioglitazon (15) i linagliptin (15).

Prikazani podaci u ovom istraživanju ne mogu poslužiti za izračun stvarnog broja nuspojava antidijabetika u RH jer je spontano prijavljivanje nuspojava ograničeno nedovoljnim prijavljivanjem nuspojava (osobito očekivanih), kao i varijabilnom kakvoćom prijavljenih podataka (primjerice, nedostatni podaci o pacijentu, istodobnoj terapiji i ishodu nuspojave). Nadalje, broj prijava nuspojava nekog lijeka ovisit će o njegovoj prisutnosti na tržištu i učestalosti propisivanja. Stoga su za procjenu učestalosti nuspojava jedino mjerodavni podaci zabilježeni u kliničkim ispitivanjima.

TABLICA 7 Zbirni broj lijekova iz skupine antidijabetika (A10) za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu u razdoblju od 2010. do 2016. godine

ATK skupina/djelatna tvar	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Ukupno 2010-2016
A10 Antidijabetici	**37**	**57**	**49**	**93**	**106**	**143**	**135**	**665 (100,0 %)**
A10A Inzulini i analozi	**15**	**4**	**5**	**20**	**8**	**31**	**35**	**118 (17,7 %)**
A10AB Brzog djelovanja	**4**	**0**	**1**	**6**	**2**	**15**	**14**	**42 (6,3 %)**
A10AB01 inzulin (humani)	0	0	0	0	0	0	1	1
A10AB04 inzulin lispro	0	0	0	1	1	5	3	10
A10AB05 inzulin aspart	3	0	1	5	1	10	10	30
A10AB06 inzulin glulizin	1	0	0	0	0	0	0	1
A10AC Srednje dugog djelovanja	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**1**	**3 (0,5 %)**
A10AC01 inzulin (humani)	0	0	0	0	1	1	1	3
A10AD Predmiješani	**1**	**2**	**2**	**2**	**0**	**5**	**4**	**16 (2,4 %)**
A10AD01 inzulin (humani)	0	0	0	0	0	0	1	1
A10AD04 inzulin lispro	1	0	0	1	0	1	1	4
A10AD05 inzulin aspart	0	2	2	1	0	4	2	11
A10AE Dugog djelovanja	**10**	**2**	**2**	**12**	**5**	**10**	**16**	**57 (8,6 %)**
A10AE04 inzulin glargin	1	0	1	8	2	1	4	17
A10AE05 inzulin detemir	9	2	1	4	3	9	11	39
A10AE06 inzulin degludek	-	-	-	-	-	0	1	1
A10B Neinzulinski antidijabetici	**25**	**57**	**48**	**81**	**101**	**120**	**115**	**547 (82,3 %)**
A10BA Bigvanidi	**17**	**22**	**26**	**29**	**38**	**36**	**33**	**201 (30,2 %)**
A10BA02 metformin	17	22	26	29	38	36	33	201
A10BB Sulfonilureje	**1**	**13**	**6**	**10**	**13**	**10**	**12**	**65 (9,8 %)**
A10BB01 glibenklamid	0	2	1	2	2	1	0	8
A10BB08 glikvidon	0	0	0	0	1	0	0	1
A10BB09 gliklazid	0	3	4	5	5	7	8	32
A10BB12 glimepirid	1	8	1	3	5	2	4	24
A10BD Kombinacije OA	**2**	**2**	**8**	**25**	**18**	**24**	**27**	**106 (15,9 %)**
A10BD02 metformin/glibenklamid	2	1	0	1	0	1	0	5
A10BD03 metformin/roziglitazon	0	1*	1*	-	-	-	-	2
A10BD05 metformin/pioglitazon	-	-	-	-	-	1	2	3
A10BD06 glimepirid/pioglitazon	-	-	-	-	-	0	0	0
A10BD07 metformin/sitagliptin	-	0	4	14	10	8	4	40
A10BD08 metformin/vildagliptin	-	-	3	10	8	10	12	43
A10BD09 pioglitazon/alogliptin	-	-	-	-	-	-	0	0
A10BD10 metformin/saksagliptin	-	-	-	-	-	0	0	0
A10BD11 metformin/linagliptin	-	-	-	-	-	0	2	2
A10BD13 metformin/alogliptin	-	-	-	-	-	4	6	10
A10BD15 metformin/dapagliflozin	-	-	-	-	-	0	1	1
A10BD20 metformin/empagliflozin	-	-	-	-	-	-	0	0

A10BF Inhibitori α-glukozidaze	**1**	**6**	**0**	**0**	**2**	**2**	**0**	**11 (1,7 %)**
A10BF01 akarboza	1	6	0	0	2	2	0	11
A10BG Tiazolidindioni	**2**	**1**	**1**	**1**	**2**	**6**	**5**	**18 (2,7 %)**
A10BG02 roziglitazon	2	-	1*	-	-	-	-	3
A10BG03 pioglitazon	-	1	0	1	2	6	5	15
A10BH DPP-4 inhibitori	**2**	**8**	**2**	**13**	**19**	**10**	**6**	**60 (9,0 %)**
A10BH01 sitagliptin	2	8	2	9	5	3	2	31
A10BH02 vildagliptin	-	-	0	3	3	1	0	7
A10BH03 saksagliptin	-	-	-	0	3	1	0	4
A10BH04 alogliptin	-	-	-	-	-	0	3	3
A10BH05 linagliptin	-	-	0	1	8	5	1	15
A10BJ GLP-1 agonisti	**0**	**2**	**3**	**1**	**7**	**15**	**20**	**48 (7,2 %)**
A10BJ01 eksenatid depo	-	-	-	-	0	3	7	10
A10BJ01 eksenatid	0	2	3	1	1	2	1	10
A10BJ02 liraglutid	-	-	-	0	6	9	9	24
A10BJ03 liksisenatid	-		-	-	-	1	3	4
A10BK SGLT2 inhibitori	**-**	**-**	**-**	**-**	**0**	**17**	**10**	**27 (4,1 %)**
A10BK01 dapagliflozin	-	-	-	-	0	17	8	25
A10BK03 kanagliflozin	-	-	-	-	-	0	-	0
A10BK03 empagliflozin	-	-	-	-	-	-	2	2
A10BX Ostali neinz. antidijabetici	**0**	**3**	**2**	**2**	**2**	**0**	**2**	**11 (1,7 %)**
A10BX02 repaglinid	0	3	2	2	2	0	2	11

ATK = anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2;

* slučajevi nastupili 2010. god., ali se zbog zakašnjele prijave i odgode u prijenosu nacionalnih podataka u svjetsku bazu nuspojava bilježe kasnije; - = godina u kojoj lijek nije na tržištu RH.

4.1.2. Dob i spol bolesnika

Prema ukupnim podacima o prijavama nuspojava antidijabetika u promatranom razdoblju najveći broj slučajeva zabilježen je kod pacijenata starijih od 65 godina, što je i očekivano s obzirom da su u starijoj populaciji često prisutni komorbiditeti te primjena više lijekova u terapiji. Osim toga, pretežita ŠBT2 obično se javlja u starijoj životnoj dobi zbog čega se porast prevalencije ŠB upravo povezuje sa starenjem stanovništva. Poput većine europskih zemalja, Republika Hrvatska pripada državama s vrlo starim stanovništvom uslijed stalnog trenda progresivnog starenja koji se bilježi već od 1971. god. (51). Prema podacima Ljetopisa o utvrđenim bolestima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u RH, tijekom promatranog sedmogodišnjeg razdoblja broj dijagnoza šećerne bolesti (E10-E14) s najvećim je udjelom registriran u

pacijenata starijih od 65 godina (55–58 %), nakon čega slijede dobne skupine 20–64 godina (41–44 %), 7–19 godina (0,6–0,8 %) i 0–6 godina (0,06–0,10 %).

Udio prijava za inzulinske pripravke (A10A) očekivano je najveći u mlađim dobnim skupinama te od ukupnog broja prijava pojedine skupine iznosi 100 % (9/9) za dob 2–11 godina, 75 % (3/4) za dob 12–17 godina te 54 % (21/39) za dob 18–44 godine. Također su zabilježena dva slučaja razvoja anomalije kod novorođenčeta (dob: jedan dan) uslijed primjene inzulina detemira i asparta u trudnoći. U slučaju polidaktilije kao prijavljene malformacije ocijenjeno je da nastali događaj nije vjerojatno povezan s primjenom inzulinske terapije u majke, ali uzročno-posljedična povezanost nije nemoguća. U drugom je slučaju u novorođenčeta prijavljena kongenitalna atrezija žučnih vodova uz pridruženu srčanu anomaliju i spinu bifidu te je povezanost s inzulinskom terapijom majke ocjenjena vjerojatnom. U promatranom razdoblju u svijetu je zabilježeno 11 slučajeva anomalija kod novorođenčeta povezanih s primjenom detemira u trudnoći, od čega ih je šest prijavljeno u Europi. Oko 80 % ovih slučajeva odnosi se na bazal-bolus terapiju ŠBT1 primjenom detemira i asparta. Prema zadnje odobrenim informacijama o lijeku podaci iz dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (322 i 27 izloženih trudnoća) ne ukazuju na pojavu štetnih učinaka aspart inzulina na trudnoću ni na zdravlje fetusa/novorođenčeta te potvrđuju sličan sigurnosni profil asparta s humanim inzulinom (160). U otvorenom, randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, u kojemu su trudnice sa ŠBT1 (n=310) liječene bazal-bolus terapijom detemirom i aspartom (n=152) ili bazalnim humanim inzulinom i aspartom (n=158) uočena je brojčano veća učestalost ozbiljnih štetnih događaja u majki (40 % naspram 31 %) i kod novorođene djece (24 % naspram 20 %) za detemir u usporedbi s bazalnim humanim inzulinom. Podaci nakon stavljanja lijeka na tržište koji su obuhvatili dodatnih 250 ishoda u trudnica izloženih detemiru, ukazali su da detemir inzulin nema štetnih učinaka na trudnoću te ne uzrokuje malformacije, odnosno nema feto/neonatalni toksični učinak. Prema odobrenim informacijama o lijeku svaka moguća korist od liječenja detemirom tijekom trudnoće mora se odvagnuti u odnosu na mogući povećani rizik od nepovoljnog ishoda trudnoće (138).

TABLICA 8 Raspodjela broja prijava sumnji na nuspojave pojedinih skupina antidijabetika prema dobi bolesnika u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

ATK skupina antidijabetika	Dob bolesnika (raspon godina)								
	1 dan	2–11	12–17	18–44	45–64	65–74	≥ 75	nepoznato	
A10A inzulini i analozi	*2*	*9*	*3*	*21*	*18*	*16*	*7*	*21*	
A10BA bigvanidi (metformin)	*0*	*0*	*1*	*8*	*81*	*68*	*34*	*9*	
A10BB sulfonilureje	*0*	*0*	*0*	*0*	*16*	*25*	*18*	*6*	
A10BD kombinacije OA	*0*	*0*	*0*	*2*	*49*	*31*	*6*	*18*	
A10BF akarboza	*0*	*0*	*0*	*1*	*3*	*4*	*3*	*0*	
A10BG tiazolidindioni	*0*	*0*	*0*	*3*	*8*	*3*	*0*	*4*	
A10BH DPP-4 inhibitori	*0*	*0*	*0*	*1*	*22*	*22*	*6*	*9*	
A10BJ GLP-1 agonisti	*0*	*0*	*0*	*3*	*30*	*10*	*0*	*5*	
A10BK SGLT2 inhibitori	*0*	*0*	*0*	*1*	*16*	*7*	*0*	*3*	
A10BX ostali OA (repaglinid)	*0*	*0*	*0*	*0*	*1*	*7*	*2*	*1*	
Ukupno*	2	9	4	39	236	187	72	71	**620**
Udio (%)	0,3	1,5	0,6	6,3	38,1	30,2	11,6	11,5	**100,0**

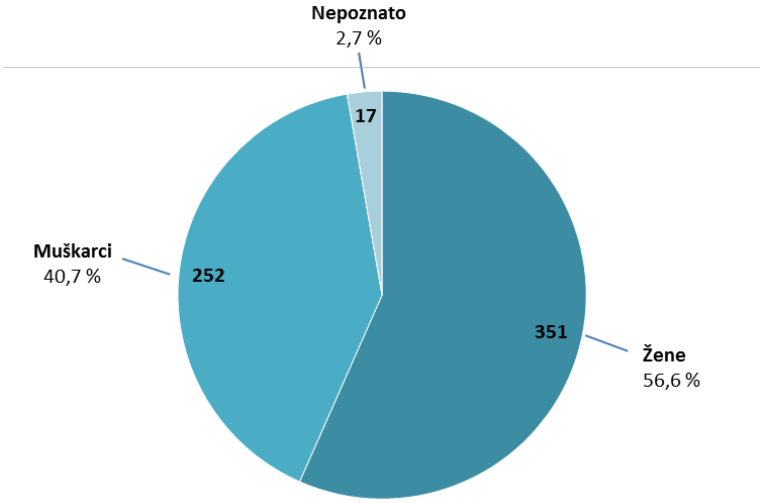
* prijava nuspojave(a) za jednog bolesnika određene dobi može uključivati više suspektnih antidijabetika

ATK = anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; OA = oralni antidijabetici; DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2.

Slučajevi nuspojava neinzulinskih antidijabetika (A10B) uglavnom su zabilježeni u srednjoj ili starijoj odrasloj dobi, čineći prosječno oko 92 % u ukupnom broju prijava za dobne skupine 45–64 godine (218/236), 65–74 godine (170/186) i ≥ 75 godina (65/72). U skupini neinzulinskih antidijabetika 2016. god. zabilježene su dvije sigurnosne prijave nepoznatog ishoda i u mlađoj adolescentnoj dobi (15 godina/M i 17 godina/Ž), a koje se odnose na pokušaj samoubojstva istodobnim predoziranjem metformina i drugih skupina lijekova (amlodipin i ramipril te haloperidol i ranitidin). Kao nuspojava u jednom slučaju navedeno je povraćanje, dok drugi slučaj ne sadrži podatke o nuspojavi i stoga nije razmatran ovim istraživanjem. Zbog ugrožavanja života i potrebe za hospitalizacijom ovi se slučajevi smatraju ozbiljnim, a proizlaze iz prijava otrovanja lijekovima od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) koje je HALMED počeo zaprimati 2016. god. Budući da se ove prijave odnose na primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta, HALMED ih evidentira i analizira kao važan izvor informacija za praćenje cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka.

Tijekom promatranog razdoblja većinu nuspojava antidijabetika iskusile su žene (Ž 56,6 %), što je u skladu s općenitim obrascem raspodjele učestalosti nuspojava lijekova prema spolu pacijenta (Slika 8). Tako je prema godišnjim Izvješćima HALMED-a već dvanaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji

na nuspojave zaprimljen upravo za osobe ženskog spola. U ovom je istraživanju izuzetak 2013. god. kada je više slučajeva nuspojava antidijabetika prijavljeno za bolesnike muškog spola (M 50,5 %), a iste je godine i znatan udio prijava bez podataka o spolu pacijenta (6,5 % naspram prosječnih 2,7 % svih sedam godina). Također je 2013. god. zabilježen skok prijava nuspojava kombiniranih antidijabetika (Slika 7), koji su prema ukupnom kretanju s obzirom na spol pacijenta u većem udjelu zastupljeni kao suspektni lijekovi prijavljenih nuspojava u muškaraca (M 23 % naspram Ž 12 %). Metformin koji općenito bilježi najveći broj prijava u većem je udjelu zastupljen kao suspektni lijek kod žena (Ž 38 % naspram M 26 %).



SLIKA 8 Broj i udio (%) prijava sumnji na nuspojave antidijabetika (A10) prema spolu bolesnika u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

4.1.3. Nuspojave prema organskim sustavima

Prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) najveći broj prijavljenih nuspojava antidijabetika u ispitivanom razdoblju pripada Poremećajima probavnog sustava (27,8 %), potom Općim poremećajima i reakcijama na mjestu primjene (12,3 %), Poremećajima kože i potkožnog tkiva (10,9 %), Poremećajima živčanog sustava (8,8 %) te Poremećajima metabolizma i prehrane (7,4 %) (Tablica 9). Neke od čestih te rijeđe zabilježenih nuspojava unutar navedenih prvih pet organskih sustava prikazane su u Tablici 10. Većinom su prijavljene nuspojave kao što su proljev i mučnina, koje su prijaviteljima dobro uočljive i jasno vremenski povezane s primjenom lijeka (javljaju se ubrzo nakon početka primjene lijeka, a najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka). Iako ih regulatorno obično ne svrstavamo u ozbiljne nuspojave, nerijetko značajno smanjuju kvalitetu života pacijenta i mogu biti uzrokom prekidu terapije.

TABLICA 9 Raspodjela broja prijava nuspojava antidijabetika prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (SOC) u razdoblju od 2010. do 2016. godine

SOC	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Ukupan poredak 2010-2016
Poremećaji probavnog sustava	16	36	27	44	55	56	52	286 (27,8 %)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	8	13	8	17	25	20	35	126 (12,3 %)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	11	11	7	19	17	23	24	112 (10,9 %)
Poremećaji živčanog sustava	5	7	8	15	15	21	19	90 (8,8 %)
Poremećaji metabolizma i prehrane	2	3	4	12	9	26	20	76 (7,4 %)
Pretrage	1	2	3	10	8	13	20	57 (5,5 %)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	3	3	2	7	3	9	4	31 (3,0 %)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	2	2	-	8	5	7	4	28 (2,7 %)
Poremećaji oka	-	1	1	4	8	5	9	28 (2,7 %)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	2	-	-	1	2	8	14	27 (2,6 %)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	3	-	1	2	2	10	7	25 (2,4 %)
Srčani poremećaji	2	2	2	8	3	1	5	23 (2,2 %)
Poremećaji uha i labirinta	-	2	3	2	5	4	2	18 (1,8 %)
Infekcije i infestacije	1	-	-	-	1	9	5	16 (1,6 %)
Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	-	-	-	-	3	9	4	16 (1,6 %)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	-	-	-	2	2	7	4	15 (1,5 %)
Psihijatrijski poremećaji	-	-	1	2	4	2	5	14 (1,4 %)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	-	1	-	7	2	2	1	13 (1,3 %)
Krvožilni poremećaji	1	-	2	5	-	4	1	13 (1,3 %)
Poremećaji imunološkog sustava	-	-	-	-	2	2	1	5 (0,5 %)
Poremećaji jetre i žuči	-	-	-	1	1	-	1	3 (0,3 %)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	-	-	1	1	-	1	-	3 (0,3 %)
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	2	-	-	-	-	-	-	2 (0,2 %)
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	1	-	-	-	-	-	-	1 (0,1 %)
UKUPNO *	60	83	70	167	172	239	237	1028 (100,0 %)

MedDRA – Medicinski rječnik za regulatorne poslove; * broj ukupno prijavljenih nuspojava veći je od ukupnog broja prijava jer u prijavi jednog slučaja može biti opisano više nuspojava (štetnih reakcija) koje pripadaju različitim organskim sustavima.

TABLICA 10 Udio prijava odabranih nuspojava antidijabetika unutar najčešće zastupljenih organskih sustava (SOC) u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

SOC	Nuspojava	Udio prijava
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja	46,2 % (132/286)
	Mučnina	35,7 % (102/286)
	Bol u abdomenu	16,8 % (48/286)
	Povraćanje	14,3 % (41/286)
	Pankreatitis	2,1 % (6/286)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija (opća slabost)	17,5 % (22/126)
	Neučinkovitost lijeka	14,3 % (18/126)
	Periferni edem	4,8 % (6/126)
	Eritem na mjestu primjene	4,0 % (5/126)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbež	29,5 % (33/112)
	Urtikarija	11,6 % (13/112)
	Hiperhidroza	6,3 % (7/112)
	Angioedem	3,6 % (4/112)
	Alopecija	2,7 % (3/112)
	Bulozni dermatitis	0,9 % (1/112)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	31,1 % (28/90)
	Omaglica	23,3 % (21/90)
	Tremor	12,2 % (11/90)
	Parestezija	11,1 % (10/90)
	Disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)	7,8 % (7/90)
	Hipoglikemijska koma	2,2 % (2/90)
	Cerebrovaskularni inzult	1,1 % (1/90)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija	53,9 % (41/76)
	Hiperglikemija	18,4 % (14/76)
	Gubitak apetita	15,8 % (12/76)
	Dijabetička ketoacidoza	3,9 % (3/76)
	Laktacidoza	2,6 % (2/76)

Nuspojave svrstane u SOC Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene najviše su prijavljene za **inzulinske pripravke (A10A)** (n=32; 25,4 %), a uglavnom se odnose na neučinkovitost terapije (n=11) te crvenilo, oticanje, bol i svrbež na mjestu injiciranja. Zatim slijede metabolički poremećaji (n=31) koji pretežito uključuju hipoglikemiju (n=18) i hiperglikemiju (n=10). U dva slučaja metaboličkih nuspojava prijavljena je dijabetička ketoacidoza, a u jednom slučaju pojačani apetit i porast težine. Trećina slučajeva neučinkovitosti terapije i metaboličkih poremećaja povezana je s neispravnošću ili pogrešnom uporabom inzulinske brizgalice što dovodi do neodgovarajućeg doziranja te posljedično hiperglikemije

odnosno hipoglikemije. Kako bi se smanjio rizik od medikacijske pogreške odnosno pogrešnog doziranja inzulinskih pripravaka, osobito novijih s većom jačinom (200 ili 300 jedinica/mL) od standardne (100 jedinica/mL), EMA je 2015. god. objavila smjernicu za pacijente i zdravstvene radnike koja opisuje potrebne mjere opreza prilikom uporabe inzulinske brizgalice (161). Hipoglikemija je u najvećem broju slučajeva prijavljena kao nuspojava kombiniranog liječenja aspartom i detemirom (n=9) te aspartom i glarginom (n=3). Također se bilježi u dva slučaja primjene bazalnog humanog inzulina te u po jednom slučaju primjene drugih inzulinskih pripravaka (brzodjelujući glulizin, brzodjelujući lispro, lispro i glargin, glargin), koji su po broju prijava općenito manje zastupljeni. Hipoglikemiju uslijed inzulinske terapije većinom su iskusili pacijenti sa ŠBT1 (u 9 od 13 slučajeva s poznatom indikacijom).

Nuspojave svrstane u SOC Poremećaji probavnog sustava očekivano su u najvećem udjelu prijavljene za **bigvanide (A10BA)** odnosno metformin (n=140; 49,0 %), pri čemu su najčešće zabilježeni proljev (n=88), mučnina (n=43), bol u abdomenu (n=24) i povraćanje (n=18). Ove nuspojave uglavnom se pojavljuju na početku liječenja i u najvećem broju slučajeva spontano se povlače. No, kao nespecifične reakcije uobičajeno prate i druge prijavljene nuspojave metformina, uključujući one ozbiljne kao što je laktacidoza. Po učestalosti prijava za metformin na drugom su mjestu nuspojave svrstane u SOC Poremećaji kože i potkožnog tkiva (n=28), od kojih su najčešće kožne reakcije eritem (n=9), pruritus (n=8) i osip (n=8). U ovoj su skupini prijavljena i tri slučaja gubitka kose moguće povezana s metforminom te je u jednoj prijavi navedeno povlačenje simptoma dva tjedna nakon prestanka primjene lijeka. Treće mjesto s 25 prijava dijele nuspojave metformina svrstane u SOC Poremećaji živčanog sustava (primjerice, poremećaji okusa n=6) i SOC Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (uključuju dva slučaja neučinkovitosti lijeka što je vjerojatno povezano s pridruženim probavnim nuspojavama).

Nakon inzulinskih pripravaka, **derivati sulfonilureje (A10BB)** na drugom su mjestu po broju prijava metaboličkih poremećaja (n=17) s hipoglikemijom kao najučestalijom nuspojavom (n=15). Hipoglikemije su uobičajeno rjeđe kod primjene kratkodjelujućih sulfonilureja što je uočeno i u ovom preglednom istraživanju. U odnosu na ukupan broj prijava pojedinog lijeka hipoglikemija je u najvećem udjelu zabilježena kod primjene glibenklamida (50 % ili 4/8) kao dugodjelujućeg derivata sulfonilureje, dok manji udio hipoglikemija bilježe kratkodjelujući derivati gliklazid (15,6 % ili 5/32) i glimepirid (25 % ili 6/24). Uz hipoglikemiju kao učestalo prateće nuspojave prijavljene su hiperhidroza, vrtoglavica, glad, zimica, uspavanost i poremećaji osjeta, koje su zapravo upozoravajući simptomi naglog pada razine glukoze u krvi. Kod sulfonilureja također prevladavaju nuspojave svrstane u Poremećaje kože i

potkožnog tkiva (primjerice, osip n=8), Poremećaje probavnog sustava (primjerice, proljev n=7) te Opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene (primjerice, astenija n=6).

Za akarbozu iz skupine **inhibitora α-glukozidaze (A10BF)** isključivo su prijavljene očekivane i ne-ozbiljne nuspojave svrstane u SOC Poremećaji probavnog sustava (primjerice, proljev n=8, nadutost n=7 i bol u abdomenu n=3). Većina slučajeva uključivala je kombinirano liječenje akarbozom sa sulfonilurejama (gliklazid n=3 i glibenklamid n=2), metforminom (n=1) i inzulinom (n=1).

Srčani poremećaji najčešće su zabilježene nuspojave (n=5) **tiazolidindiona (A10BG)**: za roziglitazon prijavljeni su infarkt miokarda i tahikardija, a za pioglitazona infarkt miokarda, zatajenje srca i aritmija. U navedenim slučajevima inzulin kao mogući aditivni čimbenik KV rizika nije bio uključen u režim liječenja. U dva su slučaja kao mogući uzrok prepoznata prisutna stanja u bolesnikovoj anamnezi (dispneja i nespecificirana srčana bolest). Po broju prijava nuspojava tiazolidindiona (n=4) slijede Poremećaji oka (makularni edem, papiloedem, smetnje vida, edem kapka) te Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (primjerice, periferni edem n=2). Spomenuti srčani poremećaji i edemi povezuju se sa zadržavanjem tekućine što je poznata karakteristika ovih lijekova. Prijavljena su i dva slučaja hematurije: u jednom slučaju dva mjeseca nakon uvođenja pioglitazona u terapiju i uz oporavak nakon prestanka primjene lijeka, a u drugom slučaju kao klinički znak karcinoma mokraćnog mjehura nakon 18 mjeseci izloženosti pioglitazonu.

Za antidijabetike iz skupine **DPP-4 inhibitora (A10BH)** u najvećem su broju prijavljene nuspojave svrstane u SOC Poremećaji probavnog sustava (n=21), a među njima su učestale mučnina (većinom pri kombiniranoj primjeni s metforminom, n=5 od 7) i bol u abdomenu (n=4). Od rijetkih nuspojava probavnog sustava zabilježen je jedan slučaj gastroenteritisa nezaraznog uzroka koji je nastupio šestog dana od uvođenja primjene sitagliptina te se povukao unutar 10 dana nakon prestanka primjene lijeka. Po učestalosti prijava zatim slijede Poremećaji kože i potkožnog tkiva (n=20), kao što su svrbež (n=5) i osip (n=5). Također su prijavljene ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući edem lica (n=3), angioedem (n=2), vaskulitis (n=1) i ulceracije kože (n=1). U jednom je slučaju angioedem nastupio već nakon prve doze saksagliptina, a u drugom slučaju mjesec dana nakon uvođenja sitagliptina u terapiju koja je uključivala i ACE-inhibitor lizinopril koji također može uzrokovati angioedem. Slučajevi osipa, ulceracija i angioedema navode se u odobrenim informacijama o lijeku uz preporuku praćenja promjena na koži u sklopu redovite skrbi bolesnika sa šećernom bolešću te prekida primjene lijeka kod reakcija preosjetljivosti. Primjena DPP-4 inhibitora povezana je s neznatno povećanim rizikom infekcije gornjih dišnih puteva te su u promatranom razdoblju zabilježena tri slučaja rinoreje (sitagliptin n=2 i vildagliptin) i jedan slučaj kašlja (linagliptin). Sitagliptin (n=2) i vildagliptin (n=1) bili su povezani s jakom boli u

zglobovima (artralgija). Simptomi su prijavljeni tri, 10 i 45 dana nakon iniciranja DPP-4 inhibitora, a povukli su se unutar mjesec dana nakon prestanka primjene lijeka. Druge prijavljene mišićno-koštane nuspojave uključuju po jedan slučaj mialgije, slabosti mišića, oticanja zglobova i lumbalne boli.

Bolesnici koji primjenjuju DPP-4 inhibitore u kombinaciji sa sulfonilurejama mogu biti izloženi riziku od hipoglikemije. Sva tri prijavljena slučaja hipoglikemije uključuju kombinirano liječenje DPP-4 inhibitorom i glimepiridom, uz dodatno metformin (n=2) ili akarbozu (n=1).

Iako je djelovanje DPP-4 inhibitora relativno specifično za GLP-1 peptid, dugotrajne posljedice inhibicije DPP-4 enzima nisu još poznate kao ni učinci inhibicije na druge fiziološke supstrate ovog enzima (npr. faktore rasta, kemokine, supstanciju P koja posreduje pri osjetu boli i upali, i dr.). Primjena DPP-4 inhibitora povezuje se s 58 % većim rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa u usporedbi s placebom ili izostankom liječenja (162). U promatranom razdoblju kod primjene DPP-4 inhibitora zabilježen je jedan slučaj pankreatitisa u RH, oko 440 slučajeva u Europi i oko 3000 slučajeva u svijetu. Uzročna povezanost nije u potpunosti ustanovljena. Pritom je važno naglasiti da su ŠB i hipertrigliceridemija sami neovisni čimbenici rizika za razvoj pankreatitisa, a DPP-4 inhibitori tome moguće pogoduju svojim učincima na funkciju imunološkog sustava. Bolesnike treba upozoriti na karakterističnu simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se može širiti prema leđima. Ako se sumnja na pankreatitis, liječenje DPP-4 inhibitorima treba prekinuti (163). Nakon stavljanja ovih lijekova u promet, također su kao nuspojave spontano prijavljeni tumori gušterače: tijekom promatranog perioda jedan slučaj u RH, 130 slučajeva u Europi i oko 1500 slučajeva u svijetu. U nekliničkim ispitivanjima uočeno je da produljena aktivacija GLP-1 receptora povećava masu β-stanica poticanjem stanične proliferacije i smanjenjem apoptoze (164). Na animalnim su modelima uz inkretinsku terapiju također opažene prekancerozne promjene gušterače (165). Međutim, trenutno je malo dokaza o sličnim učincima dugotrajne primjene DPP-4 inhibitora na β-stanice u bolesnika sa šećernom bolešću (166). Zbog svega navedenog iskustvo o sigurnosti primjene ove skupine antidijabetika, odobrenih u EU u razdoblju od 2007. do 2013. god., još uvijek se smatra nedostatnim.

Najčešće prijavljene nuspojave **agonista GLP-1 receptora (A10BJ)** očekivano su Poremećaji probavnog sustava (32/48 ili 66,7 %): primjerice, mučnina (n=25), povraćanje (n=9) i bol u abdomenu (n=7). Probavne nuspojave u najvećem su broju zabilježene kod primjene liraglutida (n=15), zatim eksenatida kratko- (n=9) i dugodjelujućeg (n=5) te u tri slučaja za liksisenatid. Prema odobrenim informacijama za ove lijekove probavne tegobe mogu biti češće na početku liječenja i obično se smanjuju unutar nekoliko dana ili tjedana s nastavkom terapije, ali su i čest uzrok prekida liječenja. Bolesnike treba upozoriti na potencijalni rizik od dehidracije, ponekad praćene smanjenjem bubrežne funkcije, uslijed gubitka

tekućine povezanog s gastrointestinalnim nuspojavama. Također je učestalo prijavljen gubitak težine (n=7 od čega po tri slučaja pri primjeni liraglutida i kratkodjelujućeg eksenatida te jedan slučaj za eksenatid depo), što se dijelom pripisuje njihovom utjecaju na pražnjenje želuca i centar za glad. Budući da usporavaju pražnjenje želučanog sadržaja, GLP-1 analozi se ne preporučuju u bolesnika s gastroparezom. Kod primjene eksenatida depo zabilježene su reakcije na mjestu injiciranja (n=3): bol, svrbež, eritem, sa ili bez potkožnog nodula. Prijavljena dva ne-ozbiljna slučaja hipoglikemije odnose se na kombinirano liječenje eksenatidom depo i gliklazidom te liraglutidom, metforminom i akarbozom. Osim toga, kao poznate nuspojave prijavljene su glavobolja (n=3), palpitacija (kratkodjelujući eksenatid i liksisenatid), porast srčane frekvencije (liraglutid) i nazofaringitis (kratkodjelujući eksenatid). Neučinkovitost liječenja zabilježena je u dva slučaja, uz posljedični porast glukoze u krvi (liksisenatid) odnosno glikiranog hemoglobina (kratkodjelujući eksenatid).

Koristi i rizici dugotrajne primjene GLP-1 agonista još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Kod primjene GLP-1 agonista također je primijećena pojava akutnog pankreatitisa iako uzročna veza nije utvrđena. U promatranom razdoblju u RH je zabilježen jedan slučaj pankreatitisa (liraglutid; praćeno povraćanjem i boli u gornjem dijelu abdomena), u Europi 536 slučajeva i u svijetu 4443 slučajeva (većinom pri primjeni liraglutida). U Europi i svijetu također je zabilježena pojava različitih tumora, većinom gušterače i štitnjače. Štetni događaji povezani sa štitnjačom, primjerice struma, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima liraglutida i osobito u bolesnika s otprije postojećom bolešću štitnjače, što je naznačeno kao posebno upozorenje u odobrenim informacijama o lijeku (112). Spontanim prijavljivanjem nuspojava u promatranom razdoblju u Europi je opisano 11 slučajeva razvoja strume pri primjeni GLP-1 agonista (liraglutid n=7, eksenatid ukupno n=2). Moguća povezanost primjene eksenatida s uvećanjem strume razmatra se kao sigurnosni signal pri EMA-i (167).

Tumori C-stanica štitnjače (adenomi i/ili karcinomi) opaženi su u ispitivanjima kancerogenosti liraglutida i eksenatida u glodavaca, a uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti (112, 132, 168). Uzimajući u obzir dostupne podatke iz literature, nekliničkih i kliničkih ispitivanja te prikaza slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, EMA je kroz postupak ocjene sigurnosnog signala 2015. god. zaključila da se uzročna povezanost medularnog karcinoma štitnjače s primjenom liraglutida trenutno ne može utvrditi (169).

Najčešće prijavljene nuspojave **SGLT2 inhibitora (A10BK)** jesu dizurija (n=7) i polakiurija (n=5), svrstane u SOC Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (n=11). One su ulavnom udružene s infekcijama mokraćnog sustava, genitalnim gljivičnim infekcijama (SOC Infekcije i infestacije, n=10), genitalnim

eritemom i svrbežom (SOC Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki, n=10), pojačanom žeđi (n=2) i gubitkom težine (n=2). U svjetskoj bazi nuspojava genitalni svrbež povezan s gljivičnom infekcijom genitalnog područja razmatra se kao sigurnosni signal jer u trenutno odobrenim informacijama o lijeku nedostaju odgovarajuće mjere upravljanja rizikom kojima bi se zadržala suradljivost bolesnika. Iako neozbiljna nuspojava, prepoznato je da genitalni svrbež ozbiljno narušava kvalitetu života pacijenta te nerijetko zahtijeva dodatno liječenje uporne gljivične infekcije i u konačnici prekid primjene SGLT2 inhibitora. Procijenjena prevalencija genitalnih infekcija u liječenih bolesnika je 5–10 %, a češće su u žena u premenopauzi te pretilih. Pojavnost je najviša u prvih nekoliko mjeseci liječenja (170). Kao primjer rjeđih nuspojava (n=1) zabilježene su cistitis, pijelonefritis, povišena razina ureje i kreatinina u krvi, dijabetička ketoacidoza, aritmija, zatajenje srca, generalizirani eksfolijativni dermatitis, bol u leđima. U promatranom razdoblju spontanim prijavljivanjem nuspojava u Europi i svijetu zabilježena je i akutna ozljeda bubrega (op. raniji naziv akutno zatajenje bubrega), većinom pri primjeni dapagliflozina i kanagliflozina. Stoga je potreban poseban oprez pri istodobnoj primjeni lijekova koji utječu na bubrežnu funkciju (nesteroidni protuupalni lijekovi, diuretici, lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav) te u bolesnika s anamnezom bolesti koje mogu dovesti do akutne ozljede bubrega (npr. zatajenje srca i hipovolemija). U Europi i svijetu rjeđe su prijavljeni rak mokraćnog mjehura (52 slučaja) i amputacija donjih ekstremiteta (dva slučaja s kanagliflozinom i jedan s dapagliflozinom). Dugoročni utjecaj kronične glukozurije na mokraćni sustav zasad je još nepoznat.

Prijavljene nuspojave fiksnih **kombinacija oralnih antidijabetika (A10BD)** uglavnom su podudarne sigurnosnim profilima pojedinih djelatnih tvari u kombiniranom lijeku. Budući da je u ispitivanom periodu najviše nuspojava zaprimljeno za kombinaciju metformina s DPP-4 inhibitorima (većinom s vildagliptinom 40,6 %, sitagliptinom 37,7 % i alogliptinom 9,4 %), prevladavaju Poremećaji probavnog sustava (58/106 ili 54,7 %) pri čemu su najučestaliji mučnina (n=23), proljev (n=23) i bol u gornjem abdomenu (n=12). Zatim slijede Poremećaji kože i potkožnog tkiva (29/106 ili 27,4 %), kao što su osip (10) i svrbež (n=8). Za ove kombinirane antidijabetike rijetko su bili prijavljeni (≤ 3) slučajevi dispneje, mialgije, porasta jetrenih enzima, žutice, buloznog dermatitisa, urtikarije, rinoreje, gubitka težine, hipoglikemije (u istodobnoj primjeni s gliklazidom), angioedema, angine pektoris, pankreatitisa i karcinoma gušterače. Za ostale kombinacije oralnih antidijabetika broj prijava uglavnom je ograničen njihovom kratkom dostupnošću na tržištu RH: primjerice, prijavljena je poliurija za metformin/linagliptin, konjuktivitis za metformin/dapagliflozin, porast težine za metformin/pioglitazon i infarkt miokarda za metformin/roziglitazon. U navedenim primjerima uzročno-posljedična povezanost ocijenjena je

mogućom, što znači da je nastali događaj vremenski vjerojatno povezan s primjenom lijeka no također može biti uzrokovan prisutnom bolešću ili drugim lijekom u primjeni.

Od 11 prijava za **ostale oralne antidijabetike (A10BX)** odnosno repaglinid, čiji je mehanizam djelovanja sličan sulfonilurejama, zabilježen je jedan slučaj hipoglikemije te jedan slučaj s moguće upozoravajućim simptomima hipoglikemije (glavobolja, vrtoglavica, gubitak svijesti, pritisak u prsima). U oba je slučaja prijavljeno istodobno liječenje s ACE-inhibitorima, a to su lijekovi koji mogu pojačati hipoglikemijski učinak repaglinida (171). Najčešće prijavljivane nuspojave repaglinida pripadaju Poremećajima kože i potkožnog tkiva (primjerice, osip n=2) i Poremećajima probavnog sustava (primjerice, proljev n=2).

4.1.4. Ozbiljnost nuspojava

U ispitivanom periodu zaprimljeno je 130 prijava koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom, a sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave antidijabetika prijavljena je u pet slučajeva (Tablica 11).

TABLICA 11 Broj ozbiljnih nuspojava antidijabetika (A10) prema kriterijima ozbiljnosti u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

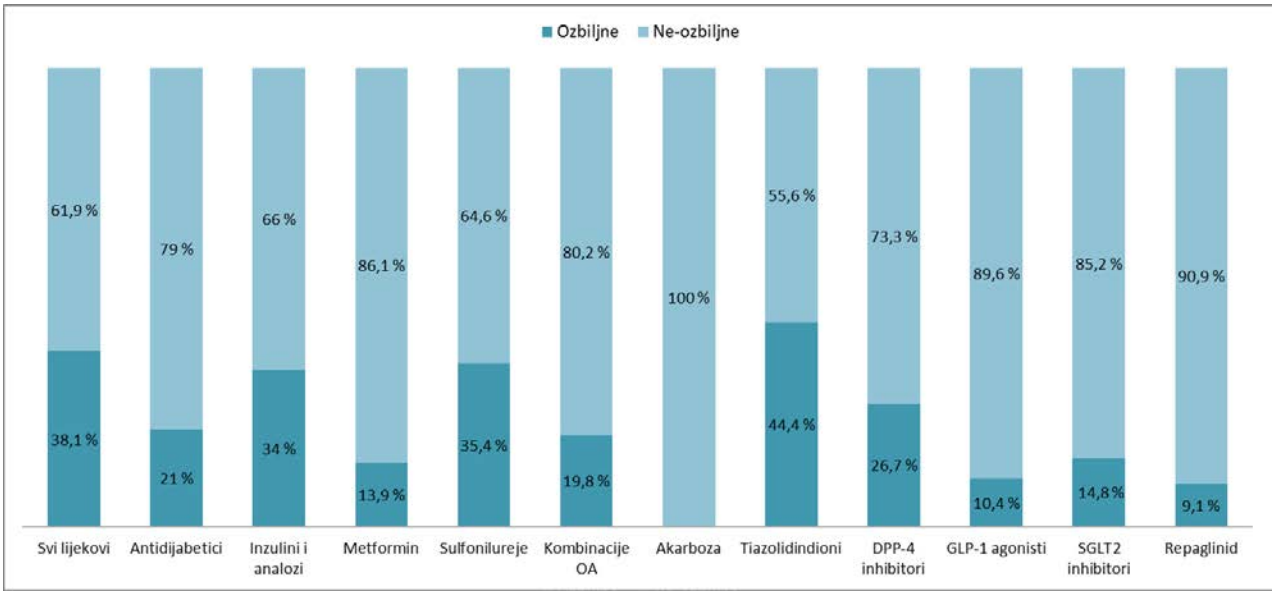
Kriterij ozbiljnosti	Broj prijava	Udio prijava (%)
Smrt	5	3,1
Hospitalizacija	46	28,9
Invalidnost	4	2,5
Ugrožava život	15	9,4
Prirođena anomalija	2	1,3
Ostala medicinski značajna stanja	87	54,7
UKUPNO*	159	100,0

* neke nuspojave ispunjavaju nekoliko kriterija ozbiljnosti pa je ukupan zbroj u tablici veći od ukupnog broja prijava ozbiljnih nuspojava.

Najveći broj ozbiljnih prijava zaprimljen je od strane liječnika (92/130), dok farmaceuti i pacijenti više prijavljuju ne-ozbiljne nuspojave. Oko 75 % ozbiljnih slučajeva odnosi se na dobne skupine 45–64 godine (n=45) i ≥ 65 godina (n=53) te su po broju ozbiljnih prijava više zastupljeni bolesnici muškog spola (M 52,3 % naspram Ž 43,8 %). Nagli skok prijava ozbiljnih slučajeva bilježi se 2013. god. (33,3 % ili 31/93) kada je zaprimljeno i 11 ozbiljnih slučajeva iz tri postmarketinška ispitivanja sigurnosti primjene

dugodjelujućih inzulinskih analoga. Udio ozbiljnih prijava unutar ukupnog broja slučajeva nuspojava za pojedinu skupinu antidijabetika prikazan je na Slici 9.

Više od pet ozbiljnih prijava zabilježeno je kod primjene sljedećih antidijabetika: metformin (28/201), inzulin detemir (13/39), brzodjelujući inzulin aspart (12/30), inzulin glargin (11/17), gliklazid (11/32), metformin/vildagliptin (11/43), sitagliptin (10/31), glimepirid (8/24), metformin/sitagliptin (7/40) i pioglitazon (6/15).



SLIKA 9 Usporedni prikaz raspodjele prijava nuspojava prema ozbiljnosti za sve lijekove i antidijabetike (A10) te unutar pojedinih skupina antidijabetika u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

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

Hipoglikemija je najčešće zabilježena ozbiljna nuspojava antidijabetika (22/130 ili 16,9 %), a lijekovi pod sumnjom očekivano su u najvećem broju slučajeva hipoglikemije derivati sulfonilureje (n=12) i inzulinski pripravci (n=7). Smrtni ishod zabilježen je u jednom slučaju hipoglikemije koja je nastupila u 78-godišnje bolesnice treći dan po uvođenju saksagliptina (1 x 5 mg) u postojeću terapiju ŠBT2 metforminom (2 x 850 mg) i glimepiridom (2 x 2 mg). Povećani rizik od hipoglikemije moguć je kod istodobne primjene saksagliptina i sulfonilureja što je potvrđeno i u kliničkim studijama. Kada se saksagliptin primjenjivao kao dodatak terapiji metforminom i sulfonilurejom ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije iznosila je 10,1 % za saksagliptin u dozi od 5 mg i 6,3 % za placebo. Vjerojatno je u podlozi ove interakcije aditivni učinak na snižavanje razine glukoze u krvi (172). Za regulaciju tlaka pacijentica je koristila bisoprolol i

trandolapril/verapamil. Bisoprolol stupa u interakciju s antidijabeticima, pri čemu može doći do hipoglikemije ili hiperglikemije kao i prikrivanja adrenergičkih upozoravajućih znakova hipoglikemije (tahikardije, tremora). Mogući mehanizam za nastanak interakcije je promijenjen metabolizam glukoze te beta blokada. Pojačano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi i u nekim slučajevima pojava hipoglikemije mogući su i pri istodobnoj primjeni antidijabetika s ACE-inhibitorima (173). Stoga se u opisanom slučaju smrti uslijed hipoglikemije ne može isključiti doprinos potencijalnih interakcija istodobno korištenih lijekova.

Od ozbiljnih metaboličkih poremećaja primjene **inzulinskih pripravaka** također su prijavljena dva slučaja dijabetičke ketoacidoze: u 33-godišnjeg bolesnika zbog preskakanja terapije i u 12-godišnjeg bolesnika zbog neispravnosti inzulinske brizgalice. Zabilježen je i slučaj smrti uslijed neodgovarajuće kontrole ŠB, koji je nastupio nakon tri mjeseca primjene predmiješanog inzulina asparta u 42-godišnjeg bolesnika. Kao pridruženi događaj navodi se konstipacija. Nešto ranije od uvođenja inzulinske terapije bolesnik je započeo s primjenom antihipertenziva (ramipril, moksonidin) te sevelamerklorida uz nadomjestak kalcija. Sevelamer je neapsorbirajući umreženi polimer koji veže fosfate u crijevima i time snižava koncentraciju fosfora u serumu. Indiciran je za kontrolu hiperfosfatemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću ili koji su na dijalizi. Konstipacija je vrlo česta nuspojava sevelamera. U vrlo rijetkim slučajevima opaženi su opstrukcija crijeva i ileus/subileus, a konstipacija može biti simptom koji im prethodi (174). U opisanom slučaju povezanost primjene predmiješanog inzulina asparta s nastalim događajem ocijenjena je kao moguća čime nije isključen i utjecaj prisutnog stanja bolesnika (ŠB s podmaklim stadijem bubrežnog zatajenja što je predskazatelj povećane KV smrtnosti).

U skupini inzulinskih pripravaka zabilježen je i najveći broj ozbiljnih nuspojava koje svrstavamo u SOC Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (6/11 ili 54,5 %): adenom nadbubrežne žlijezde, multipli mijelom i plazmacitomi (sa smrtnim ishodom), karcinom bubrežnih stanica, karcinom pluća (sa smrtnim ishodom), ne-sitnostanični karcinom pluća te kolorektalni karcinom. Svi navedeni slučajevi proizašli su iz iste postmarketinške studije, a nastupili su četiri do šest godina nakon uvođenja inzulina glargina u terapiju ŠBT2 u bolesnika starijih od 65 godina.

Zabrinutost o mogućoj povezanosti inzulinskih analoga, osobito inzulina glargina, i rizika od razvoja raka, posebice karcinoma dojke, javila se 2009. god. nakon objave nekoliko retrospektivnih opservacijskih studija analize podataka iz registara oboljelih od ŠB. U priopćenju za javnost iz iste godine EMA zaključuje da na temelju dostupnih studija, čije su glavne manjkavosti metodološka ograničenja i nekonzistentnost rezultata, nije moguće potvrditi ni isključiti povezanost primjene inzulina glargina i pojave karcinoma. Od proizvođača ovih lijekova zatraženi su daljnji relevantni podaci. Uslijedile su tri

populacijske studije (dva kohortna istraživanja i jedno istraživanje parova) kojima su uspoređeni učinci inzulina glargina s humanim i drugim inzulinima na pojavnost karcinoma dojke, prostate i debelog crijeva. Njihovom analizom 2013. god. EMA zaključuje da dotad raspoloživi podaci ne ukazuju na povećani rizik od karcinoma kod primjene glargina. Također se naglašava da točan mehanizam kojim bi glargin uzrokovao pojavu tumora nije poznat (175).

Prema nedavno objavljenim (u studenom 2017. god.) rezultatima kohortnog istraživanja incidencije karcinoma dojke u žena sa ŠBT2 tijekom 12 godina praćenja, gotovo dvostruko viši rizik pronađen je u skupini koja je pet ili više godina liječena glarginom u odnosu na kontrolnu skupinu (bazalni humani inzulin) (176). S obzirom na povećanu incidenciju i smrtnost od malignih oboljenja, u dijabetičkoj se populaciji ona smatraju kroničnom komplikacijom ŠB. Ovoj povezanosti doprinose višestruki čimbenici (metabolički, upalni, terapijski, pacijentu svojstveni i dr.) koji nisu u potpunosti razjašnjeni. Određenu ulogu ima i hiperinzulinemija jer je inzulin strukturno i biološki sličan faktoru rasta te je uključen u biologiju mnogih tumora. Također, stanice raka osjetljivije su na mitogene učinke inzulina zbog izražene ekspresije inzulinskih receptora. Osim inzulinskom rezistencijom, periferna hiperinzulinemija u bolesnika sa ŠB može biti uzrokovana samom inzulinskom terapijom (177). Zbog razlika u molekulskoj strukturi u odnosu na endogeni inzulin, inzulinski analozi imaju različitu interakciju s inzulinskim receptorom (npr. produljeni podražaj) uz promijenjen utjecaj na unutarstanične signalne puteve (npr. različit stupanj fosforilacije signalnih proteina), što se može odraziti i na njihovu mitogenu aktivnost. Najviše istraživani inzulinski analog glargin pokazuje veći afinitet za receptor IGF-1 proteina od humanog inzulina, a time i teoretski veći mitogeni potencijal odnosno poticajno djelovanje na rast tumorskih stanica. Ukupna terapijska koncentracija inzulina glargina i metabolita nađena u bolesnika sa ŠBT1 bila je značajno niža od koncentracije potrebne za dostizanje polovice maksimalnog zasićenja IGF-1 receptora (178). Doprinose li inzulinski analozi, a osobito dugodjelujući, malignim promjenama u bolesnika sa ŠB ostaje sporno pitanje. Unatoč oprečnim podacima o primjeni inzulinskih analoga i riziku od raka, trenutni dokazi još uvijek su nedostatni i ne podupiru izmjene u odobrenim informacijama o lijeku. Preporučuje se pomno praćenje sigurnosti primjene ove skupine lijekova te individualan pristup pri odabiru inzulinske terapije uzimajući u obzir sve čimbenike rizika (metaboličke i ne-metaboličke) prisutne kod bolesnika. Za procijenu kliničke sigurnosti bazalnih inzulinskih analoga također su potrebna daljnja dugoročna prospektivna istraživanja (177).

Najveći broj ozbiljnih nuspojava **metformina** čine proljev (n=9), mučnina (n=5) i povraćanje (n=5) koje se u pravilu ne pojavljuju zasebno, već su udružene s drugim ozbiljnim stanjima kao što su hipoglikemija, akutna ozljeda bubrega i laktacidoza (svi prijavljeni u po dva slučaja). Dehidracija uzrokovana

povraćanjem ili proljevom akutno je stanje koje može promijeniti bubrežnu funkciju uz posljedično nakupljanje metformina što povećava rizik od laktacidoze. Neki lijekovi uobičajeni u terapiji komorbiditeta mogu narušiti funkciju bubrega i time povećati rizik od laktacidoze, primjerice ACE-inhibitori i diuretici Henleove petlje (istodobna primjena s lizinoprilom navodi se u jednom slučaju laktacidoze, a s furosemidom u drugom slučaju). Kad se takvi lijekovi primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega. Dispneja, astenija, grčevi u mišićima i bol u abdomenu, zabilježeni u pojedinim slučajevima ozbiljnih nuspojava metformina, također su mogući upozoravajući simptomi laktacidoze kod kojih je uputno potražiti liječničku pomoć (127).

Sve prijavljene ozbiljne nuspojave **glibenklamida** (n=4) odnose se na hipoglikemiju, a neke rjeđe ozbiljne nuspojave zabilježene su kod primjene **gliklazida** (edem lica) i **glimepirida** (urtikarija, oticanje jezika, poremećaj jetre).

Očekivano je najviše srčanih poremećaja ozbiljnog tijeka prijavljeno za **tiazolidindione**: infarkt miokarda (n=2), aritmija (n=1), tahikardija (n=1) i zatajenje srca (n=1). Zatajenje srca nakon sedmomjesečne primjene pioglitazona opisano je u 48-godišnjeg bolesnika s predisponirajućim čimbenicima rizika u anamnezi (ŠBT2, pretilost, arterijska hipertenzija, dislipidemija i dispneja). Također je zabilježen slučaj karcinoma mokraćnog mjehura u 59-godišnjeg muškarca nakon 18 mjeseci primjene pioglitazona. Bolesnik je dodatno u terapiji koristio metformin, sitagliptin, losartan, bisoprolol, simvastatin i doksazosin. Prije dijagnoze karcinoma, odnosno 11 mjeseci po uvođenju terapije pioglitazonom, u bolesnika je opažena hematurija koja je poznata i česta nuspojava (≥ 1/100 i < 1/10) istodobne primjene pioglitazona i metformina, a tada je moguće povezana i s postojećom hiperplazijom prostate. U promatranom razdoblju uz primjenu pioglitazona u Europi je zabilježen 261 slučaj karcinoma mokraćnog mjehura, a u svijetu oko 9000 slučajeva. Prema odobrenim informacijama o lijeku karcinom mokraćnog mjehura svrstava se u manje čestu nuspojavu pioglitazona (≥ 1/1000 i < 1/100) (128).

U skupini **DPP-4 inhibitora** većina ozbiljnih nuspojava prijavljena je kod primjene sitagliptina (10/16 ili 62,5 %), koji i općenito bilježi najveći broj nuspojava zbog najdulje dostupnosti na tržištu u ispitivanom razdoblju. Neke od ozbiljnih prijava uključuju angioedem, vaskulitis, palpitacije i oliguriju. Oligurija (smanjena diureza na manje od 500 mL mokraće u 24 h) može biti znak akutne ozljede bubrega koja je kao nuspojava sitagliptina (nepoznate učestalosti) prepoznata kroz praćenje lijeka nakon stavljanja u promet (163). Jedini slučaj akutnog pankreatitisa (bez podataka potrebnih za ocjenu uzročne povezanosti sa suspektnim lijekom) te slučaj adenokarcinoma gušterače (nakon 15 mjeseci terapije suspektnim lijekom u 62-godišnjeg muškarca, uz nepoznat ishod) zabilježeni su pri primjeni linagliptina.

Od rujna 2014. god. u svjetskoj bazi nuspojava VigiBase razmatra se sigurnosni signal o mogućoj povezanosti primjene linagliptina i zatajenja srca. Naime, linagliptin je jedini DPP-4 inhibitor koji ne zahtijeva prilagodbu doze u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom pa se vjerojatno i više primjenjuje u toj populaciji, koja je zbog same podležeće bolesti pod povećanim KV rizikom. S obzirom da produljuju učinke kardioprotektivnog GLP-1 peptida, očekuje se da DPP-4 inhibitori ne povećavaju rizik od KV događaja (179). Međutim, meta-analizom KV sigurnosti DPP-4 inhibitora uočena je veća učestalost zatajenja srca kod njihove primjene. U promatranom razdoblju zabilježen je 31 slučaj zatajenja srca u Europi te 206 slučajeva u svijetu (većinom pri primjeni saksagliptina, sitagliptina i vildagliptina). Mehanizam pretpostavljenog učinka ove skupine antidijabetika na zatajenje srca nije poznat. Kao što je već spomenuto, osim inkretina DPP-4 enzim razgrađuje supstanciju P, natrijuretski peptid, bradikinin i druge srodne kardioaktivne peptide. Natrijuretski peptid je srčani neurohormon kojeg izlučuju mišićne stanice klijetke kao odgovor na povećani tlak ili volumen plazme kako bi se spriječilo zadržavanje viška soli i vode. Nekoliko kliničkih i epidemioloških studija potvrdilo je povezanost porasta koncentracije natrijuretskog peptida u plazmi i zatajenja srca, što se danas koristi u dijagnostici i prognozi ovog stanja. U svakom slučaju, apsolutni je rizik od zatajenja srca kod DPP-4 inhibitora nizak, povezan i s drugim paralelno korištenim lijekovima (npr. derivatima sulfonilureje, pioglitazonom i inzulinom) te su za konačnu ocjenu njihove KV sigurnosti potrebna daljnja klinička i farmakoepidemiološka istraživanja (124).

Unutar skupine **GLP-1 agonista** prijavljene su ozbiljne nuspojave uz primjenu liraglutida (akutni pankreatitis i lijekom uzrokovano oštećenje jetre) te eksenatida kratko- (otežano gutanje uslijed oticanja grla i usana) i dugodjelujućeg (nodul na mjestu potkožne injekcije, mučnina i povraćanje), a koje su uglavnom navode i u odobrenim informacijama o lijeku.

U skladu s njihovom kratkom dostupnošću na hrvatskom tržištu u ispitivanom razdoblju prijavljena su ukupno četiri ozbiljna slučaja povezana s primjenom **SGLT2 inhibitora**: za dapagliflozin pogoršanje postojećeg zatajenja srca (M 56 godina), pijelonefritis (F 45 godina) i urinarna infekcija s poliurijom (F 74), a za empagliflozin dijabetička ketoacidoza (F 66 godina sa ŠBT2, uz oporavak prestankom uzimanja lijeka). Budući da se rizik od infekcija mokraćnih puteva, uključujući pijelonefritis, povezuje s pojačanim izlučivanjem glukoze mokraćom u ovakvim je stanjima potrebno razmotriti privremeni prekid primjene SGLT2 inhibitora (133).

Najviše ozbiljnih poremećaja kože (25,0 % ili 6/24) prijavljeno je uz primjenu **fiksnih kombinacija oralnih antidijabetika** (većinom uz kombinaciju metformin/vildagliptin): primjerice, angioedem i bulozni dermatitis. Također je u ovoj skupini antidijabetika zabilježen najveći broj ozbiljnih nuspojava svrstanih u

SOC Pretrage (41,7 % ili 5/12): primjerice, porast jetrenih enzima te porast kreatinina i ureje u krvi (udruženo s nastupom akutne ozljede bubrega nakon sedam mjeseci primjene suspektnog lijeka u 73-godišnjeg bolesnika pušača, koji u politerapiji koristi i ramipril). Slučajevi pankreatitisa zabilježeni su kod primjene kombinacije metformin/sitagliptin (M 70 godina) i metformin/vildagliptin (nepoznato i M 54 godine), uz nastup događaja u rasponu od šest do 21 mjesec nakon uvođenja suspektnog lijeka u terapiju te oporavak prekidom primjene spornog lijeka. Sumnja na povezanost karcinoma gušterače s primjenom kombinacije metformin/vildagliptin prijavljena je u dva slučaja te su u jednom slučaju (M 74 godine) zabilježene metastaze na jetri i smrtni ishod s time da ocjena povezanosti nije bila moguća zbog nedostatnih podataka o duljini izloženosti suspektnom lijeku. Od ozbiljnih srčanih poremećaja prijavljeni su infarkt miokarda (metformin/roziglitazon) i angina pektoris (metformin/sitagliptin).

U jedino prijavljenom ozbiljnom slučaju povezanom s primjenom **repaglinida** zabilježena je trombocitopenija koja prema odobrenim informacijama o lijeku nije očekivana nuspojava repaglinida (od imunoloških reakcija spominje se samo vaskulitis), ali se kroz prikaz slučaja opisuje u literaturi (180). Trombocitopenija je poznata rijetka nuspojava glinidima srodnih derivata sulfonilureja i u pravilu se povlači prestankom primjene lijeka (173).

4.1.5. Nuspojave uzrokovane interakcijom lijekova u istodobnoj primjeni

Zbog progresivnog i kroničnog tijeka ŠB koji je nerijetko praćen komorbiditetima i komplikacijama, antidijabetici se često primjenjuju kao dvojna ili trojna terapija te istodobno s mnogim drugim lijekovima. Od 620 prijava sumnji na nuspojave antidijabetika, 496 (80 %) slučajeva uključivalo je u terapiji više od jednog lijeka. U dobnim skupinama do 44 godine prevladava istodobna primjena dva lijeka (46,3 % ili 25/54), koja se uglavnom odnosi na standardnu (bazal-bolus) inzulinsku terapiju ŠBT1. U terapiji pacijenata starijih od 45 godina uobičajena je primjena najmanje četiri lijeka (19,8 % ili 98/495) pri čemu su prisutne različite kombinacije antidijabetika međusobno te s drugim lijekovima (Tablica 12).

Tijekom promatranog razdoblja u istodobnoj primjeni s antidijabeticima opisano je 196 različitih lijekova, a očekivano najveći broj prijava uključuje antihipertenzive (ACE-inhibitori, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, diuretici), statine i acetilsalicilnu kiselinu (Tablica 13).

TABLICA 12 Raspodjela prijava sumnji na nuspojave antidijabetika (A10) prema broju istodobno primijenjenih lijekova unutar dobnih skupina bolesnika u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

	Broj lijekova u istodobnoj primjeni				
Dobna skupina	**1***	**2–4**	**5–7**	**≥ 8**	**Ukupno**
1 dan	0	2	0	0	2
2–11 godina	1	8	0	0	9
12–17 godina	0	4	0	0	4
18–44 godine	7	24	8	0	39
45–64 godine	45	121	52	18	236
65–74 godine	28	85	51	23	187
≥ 75 godina	8	33	22	9	72
nepoznato	35	27	7	2	71
Ukupno	124	304	140	52	620
Udio prijava	20,0 %	49,0 %	22,6 %	8,4 %	100,0 %

* fiksna kombinacija djelatnih tvari smatra se jednim lijekom.

TABLICA 13 Raspodjela prijava sumnji na nuspojave antidijabetika (A10) prema najzastupljenijim istodobno primijenjenim lijekovima u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

Lijek	Broj prijava	Udio prijava (%)
Atorvastatin	79	12,7
Bisoprolol	74	11,9
Ramipril	58	9,4
Amlodipin	53	8,5
Nebivolol	38	6,1
Simvastatin	37	6,0
Acetilsalicilna kiselina	33	5,3
Indapamid	33	5,3
Furosemid	32	5,2
Levotiroksin	29	4,7
Moksonidin	28	4,5
Rosuvastatin	28	4,5
Pantoprazol	27	4,4
Hidroklorotiazid/lizinopril	26	4,2
Hidroklorotiazid/ramipril	23	3,7
Lizinopril	23	3,7
Diazepam	22	3,5
Alprazolam	20	3,2
Lacidipin	20	3,2
Alopurinol	18	2,9

S ciljem optimizacije terapije i smanjenja rizika od pojave klinički značajnih interakcija antidijabetika, liječenje oboljelih od ŠB zahtijeva kontinuiran nadzor kao što je prikazano retrospektivnom analizom farmakoterapije ŠB u 225 pacijenata iz javne ljekarne grada Zagreba (181). Naime, kroz analizirano šestomjesečno razdoblje u većine je pacijenata (80,9 %) identificirana najmanje jedna potencijalna interakcija stupnja kliničke značajnosti C, a najčešća interakcija antidijabetika bila je s tiazidima i tiazidima sličnim diureticima primijenjenih za liječenje hipertenzije.

U ispitivanom razdoblju prijavljeno je ukupno 13 slučajeva u kojima su nuspojave antidijabetika povezane s interakcijom istodobno primijenjenih lijekova, a 38,5 % ovih prijava svrstano je u kategoriju ozbiljnih (Tablica 14). Prijavljene interakcije antidijabetika većinom su prepoznate u bolesnika starije životne dobi (≥ 65 godina: 9/13). Bolesnici su u paralelnoj terapiji prosječno koristili šest lijekova.

Od antidijabetika u prijavljenim su interakcijama najzastupljeniji kombinirani oralni antidijabetici (metformin/sitagliptin n=3 i metformin/vildagliptin n=2) te derivati sulfonilureje (gliklazid n=2 i glimepirid n=2). Najčešće je zabilježena interakcija antidijabetika s ramiprilom (n=3), a najčešća nuspojava povezana s interakcijom antidijabetika bila je hipoglikemija ili reakcije koje na nju upućuju (n=6). Kako bi se kroz dulji period održala zadovoljavajuća kontrola glikemije, u terapiji ŠB kombiniraju se antidijabetici različitog mehanizma djelovanja čime se postiže poželjan, pojačani učinak na smanjenje vrijednosti glukoze u krvi. Međutim, u nekim je slučajevima uz ovu farmakodinamičku interakciju moguć nastup hipoglikemijskih reakcija (Tablica 14, slučaj **7**). Određeni lijekovi kada se koriste zajedno s antidijabeticima također mogu povećati sklonost hipoglikemiji, primjerice fibrati (slučaj **1**) i ACE-inhibitori (slučajevi **3**, **6** i **13**). Pretpostavljeni mehanizam ove interakcije je povećanje inzulinske osjetljivosti.

U slučaju **2** opažene reakcije drugog dana po uvođenju terapije angine pektoris poznate su nuspojave ranolazina (halucinacije, mučnina, bol u abdomenu). Međutim, nije poznat mehanizam kojim bi lijekovi navedeni u istodobnoj primjeni povećali potencijal nastanka opisanih nuspojava.

Zabilježene kožne reakcije u slučaju **4** (svrbež, osip) mogu se javiti kod primjene glimepirida s nepoznatom učestalošću. Neki od lijekova koje bolesnik istodobno uzima stupaju u interakciju, no kao posljedica nije poznato dolazi li do opisanih reakcija preosjetljivosti (primjerice, bisoprolol kao beta blokator može pojačati ili oslabiti učinak glimepirida na snižavanje glukoze u krvi).

TABLICA 14 Prijavljene interakcije lijekova u slučajevima nuspojava antidijabetika (A10) tijekom razdoblja od 2010. do 2016. godine

Lijekovi u interakciji [X]	Doziranje	Spol/dob	Prijavljene nuspojave	Ozbiljnost	Ishod	Prijavitelj
inzulin aspart [1] inzulin glargin fenofibrat	3 x 28 IU 1 x 66 IU 1 x 160 mg	Ž/76	hipoglikemija	ne	oporavak u tijeku	farmaceut
inzulin nep. [2] inzulin nep. ranolazin ramipril amlodipin bisoprolol	1 x 20 IU 1 x 10 IU 2 x 375 mg 1 x 2,5 mg 1 x 10 mg 1 x 2,5 mg	Ž/79	halucinacija vizualna, halucinacija slušna, mučnina, bol u abdomenu, interakcija	**da**	bez oporavka	liječnik
metformin [3] ramipril	3 x 850 mg 1 x 2,5 mg	Ž/63	hipoglikemija, glavobolja, vrtoglavica, mučnina, mišićna slabost, mišićni spazmi, edem, tremor, tahikardija	**da**	nepoznato	farmaceut
glimepirid [4] bisoprolol atorvastatin lacidipin	2 x 3 mg 1 x 1,25 mg 1 x 10 mg nije nav.	M/75	osip, svrbež, eritem, interakcija	ne	oporavak u tijeku	farmaceut
gliklazid [5] varfarin	1 x 60 mg nije nav.	M/78	predoziranje, rektalno krvarenje, normocitna anemija, interakcija	**da**	oporavak s posljedicama	liječnik
gliklazid [6] ramipril	nije nav. 1 x 5 mg	M/56	vrtoglavica, povraćanje, astenija	**da**	nepoznato	farmaceut
sitagliptin [7] glimepirid	1 x 100 mg 6 mg/dan	M/69	hipoglikemija	**da**	nepoznato	nepoznato
metformin/vildagliptin [8] simvastatin	2 x 1 tbl. 1 x 40 mg	Ž/67	mialgija, interakcija	ne	bez oporavka	farmaceut
metformin/vildagliptin [9] karvedilol	2 x 1 tbl. 2 x 3,125 mg	Ž/85	mučnina, regurgitacija kiseline, povraćanje, astenija, pad glukoze u krvi, poremećaj ravnoteže, interakcija	ne	oporavak u tijeku	farmaceut
metformin/sitagliptin [10] rosuvastatin	2 x 1 tbl. 1 x 20 mg	Ž/71	noćna mora, strah, abnormalni snovi, nesanica, vrtoglavica, tinitus, poremećaj hoda, smetnje vida, interakcija	ne	oporavak bez posljedica	liječnik
metformin/sitagliptin [11] amlodipin	1 x 1 tbl. 1 x 10 mg	M/56	periferni edem	ne	nepoznato	liječnik
metformin/sitagliptin [12] hidroklorotiazid/ramipril	1 x 1 tbl. 1 x 1 tbl.	M/62	zamagljen vid, okularni edem	ne	nepoznato	farmaceut
repaglinid [13] amlodipin/perindopril	3 x 0,5 mg 1 x 1 tbl.	M/68	hipoglikemija, interakcija	ne	nepoznato	farmaceut

[X] oznaka slučaja (1–13); nep. = nepoznato; nije nav. = nije navedeno; M = muški spol; Ž = ženski spol.

U slučaju **8** zabilježena mialgija prepoznata je kao posljedica interakcije vildagliptina i simvastatina. Mehanizam ove interakcije nije poznat. U provedenim kliničkim ispitivanjima pacijenti koji su uz statine primjenjivali vildagliptin u većem su udjelu iskusili mialgiju u odnosu na placebo skupinu, a velik broj slučajeva mialgije pri primjeni vildagliptina zabilježen je nakon stavljanja lijeka u promet. Mišićno-koštani poremećaji povezani s primjenom DPP-4 inhibitora također se navode u literaturi. Stoga je pri EMA-i razmatran sigurnosni signal o povezanosti mialgije s lijekovima koji sadrže vildagliptin, na osnovu čega su 2015. god. dopunjene informacije o lijeku s podacima o ovoj nuspojavi čija je učestalost klasificirana kao "nepoznata" (182).

Opažene probavne tegobe u slučaju **9** poznate su i vrlo česte nuspojave metformina i vildagliptina. Pad glukoze u krvi i poremećaj ravnoteže moguće su posljedica interakcije ovih antidijabetika s karvedilolom jer kao što je već ranije spomenuto beta blokatori mogu narušiti kontrolu glikemije i otežati prepoznavanje upozoravajućih znakova hipoglikemije.

Navedene reakcije u slučaju **10** (poremećaj spavanja, uključujući nesanicu i noćne more, omaglica i smetnje vida) poznate su kao nuspojave rosuvastatina te je iz dostupnih podataka teško procijeniti je li posrijedi interakcija lijekova u istodobnoj primjeni.

U slučaju **11** zabilježeni periferni edem (oticanje gležnja) vrlo je vjerojatno nuspojava pioglitazona koji je uveden u terapiju kada i metformin/sitagliptin. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima pojava edema opažena je u 6–9 % bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom jedne godine. Zabilježeni slučajevi edema bili su općenito blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja (128).

Prijavljena nuspojava okularnog edema i zamagljenog vida koja se javila kod 62-godišnjeg bolesnika (slučaj **12**) očekivana je i manje česta za hidroklorotiazid/ramipril, te očekivana no nepoznate učestalosti za metformin/sitagliptin. Okularni edem može upućivati na nastanak ozbiljnog i po život opasnog stanja, angioedema. Angioedem se obično razvija polagano tijekom 3-4 tjedna (moguće i mnogo ranije i kasnije) s nespecifičnim simptomima, a nakon tog početnog perioda (povremene epizode otežanog disanja) klinička slika ubrzano se razvija. Angioedem je poznata nuspojava i sitagliptina i ACE-inhibitora. Pri EMA-i je razmatran sigurnosni signal o mogućem nastupu angioedema uslijed interakcije ovih lijekova. Iako postoji povećani rizik od angioedema u bolesnika koji istodobno uzimaju sitagliptin i ACE inhibitore, mehanizam farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije nije utvrđen te osim nastavka rutinskog praćenja nisu preporučene druge regulatorne mjere (183).

S obzirom da u okviru ovog rada nije provedena sustavna identifikacija potencijalnih interakcija antidijabetika i istodobno primijenjenih lijekova, u ispitivanom razdoblju broj slučajeva nuspojava uzrokovanih interakcijama vjerojatno je i veći.

4.1.6. Najvažnije sigurnosne regulatorne mjere poduzete u 2010. do 2016. godini

Zbog prepoznatih sigurnosnih podataka još iz faze kliničkih ispitivanja (povezanih sa zadržavanjem tekućine i povećanim rizikom od srčanog zatajenja) **roziglitazon** je bio indiciran samo kao terapija drugog izbora liječenja ŠBT2 i kontraindiciran za liječenje pacijenata koji boluju od srčanog zatajenja.

Rezultati kliničkih ispitivanja, opservacijskih studija i meta-analiza koje su se kontinuirano provodile pokazali su da postoji mogućnost povećanja rizika i za nastanak ishemijskih bolesti srca u bolesnika koji uzimaju roziglitazon. Stoga su 2008. god. uvedena nova upozorenja i mjere opreza za uporabu lijeka kod ove grupe bolesnika.

Slijedom postmarketinških farmakovigilancijskih aktivnosti EMA je u srpnju **2010. god.** započela postupak ponovnog razmatranja sigurnosnog profila lijekova koji sadrže roziglitazon. Nakon završetka ocjene novih podataka o KV nuspojavama roziglitazona zaključeno je da se tijekom primjene ovog lijeka u svakodnevnoj praksi nijednom novom mjerom minimizacije rizika ne može postići smanjenje kardiovaskularnog rizika za bolesnike jer su sva upozorenja i mjere opreza već bili implementirani u informacije o lijeku. Stoga je u rujnu 2010. god. donesena odluka o obustavi odobrenja za stavljanje lijeka u promet, odnosno o povlačenju lijekova koji sadrže roziglitazon s europskog tržišta.

Postupak povlačenja lijekova koji sadrže roziglitazon tekao je postupno kako bi pacijenti pravovremeno dobili zamjensku terapiju te se od kraja listopada 2010. god. ovi lijekovi više ne nalaze na hrvatskom (i EU) tržištu.

U lipnju **2011. god.** EMA je započela procjenu sigurnosnog profila lijekova koji sadržavaju **pioglitazon** temeljem povećanog broja spontanih prijava nuspojava karcinoma mokraćnog mjehura potencijalno povezanih s primjenom pioglitazona. Osim spontano prijavljenih nuspojava, signalu za pomno praćenje pioglitazona doprinijeli su i rezultati predkliničkih ispitivanja, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje PROactive i epidemiološka istraživanja. Ova ispitivanja upućuju na potencijalno povećanje rizika u bolesnika s najduljom izloženošću i najvećim kumulativnim dozama pioglitazona. Međutim, nije isključen rizik niti kod bolesnika nakon kratkotrajnog uzimanja zbog čega je od nositelja odobrenja zatraženo provođenje epidemiološke studije na europskoj razini kako bi se preciznije utvrdio rizik povezan s vremenskim trajanjem uzimanja lijeka kao i sa starosti bolesnika, te donijele prikladne mjere minimizacije rizika.

U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja češće su zabilježeni slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura kod bolesnika koji su uzimali pioglitazon (19 slučajeva na 12 506 bolesnika, 0,15 %) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva na 10 212 bolesnika, 0,07 %).

Na temelju dostupnih podataka zaključeno je da postoji relativno malo povećanje rizika od karcinoma mokraćnog mjehura povezano s liječenjem pioglitazonom. Međutim, određeni bolesnici, koji ne mogu biti odgovarajuće kontrolirani drugim antidijabeticima, mogu imati koristi od liječenja pioglitazonom te korist liječenja pioglitazonom u ovom trenutku nadmašuje rizik u onih bolesnika koji su ovim lijekom dobro regulirani. Od rujna 2011. godine, pioglitazon je kontraindiciran kod bolesnika s: aktivnim karcinomom mokraćnog mjehura ili karcinomom mokraćnog mjehura u anamnezi ili makroskopskom hematurijom neutvrđene etiologije. Prije početka liječenja pioglitazonom potrebno je ocijeniti faktore rizika za karcinom mokraćnog mjehura. Rizici uključuju: dob, pušenje, profesionalnu izloženost kemijskim spojevima ili izloženost kemoterapeuticima, npr. ciklofosfamidu ili prethodnom zračenju u području zdjelice. Tijekom liječenja, bolesnike treba savjetovati da se odmah obrate liječniku u slučaju razvoja makroskopske hematurije ili simptoma poput bolnog mokrenja ili pojačanog nagona za mokrenjem.

Pismo zdravstvenim radnicima o primjerenom odabiru bolesnika i postupanju s najvažnijim rizicima koji prate primjenu pioglitazona (karcinom mokraćnog mjehura, kongestivno zatajenje srca i primjena u starijih bolesnika) dostupno je i u Bazi lijekova na internetskim stranicama HALMED-a.

U srpnju **2015. god.** EMA je započela ocjenu rizika od dijabetičke ketoacidoze povezanog s primjenom **SGLT2 inhibitora** (kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin). Dijabetička ketoacidoza je ozbiljna komplikacija dijabetesa, obično uzrokovana niskim razinama inzulina u osoba sa ŠBT1. Ocjena inhibitora SGLT2 pokrenuta je na zahtjev Europske komisije, slijedom prijava sumnji na nuspojave dijabetičke ketoacidoze u bolesnika u kojih su inhibitori SGLT2 primjenjivani u liječenju. Svi slučajevi bili su ozbiljni, a u nekima od njih bila je potrebna hospitalizacija. Do polovice slučajeva pojavilo se tijekom prva dva mjeseca liječenja. Jedna trećina slučajeva se odnosila na *off-label* primjenu kod bolesnika sa ŠBT1. U nekim slučajevima, neposredno prije ili istodobno s pojavom ketoacidoze, kod bolesnika su bili prisutni: dehidracija, smanjeni unos hrane, gubitak tjelesne težine, infekcija, operativni zahvat, povraćanje, smanjenje doze inzulina ili loša kontrola dijabetesa. Iako je dijabetička ketoacidoza obično praćena visokim razinama glukoze u krvi, u dijelu prijavljenih slučajeva razina glukoze u krvi bila je samo umjereno povišena (ispod 14 mmol/L), dok je hipoglikemija prijavljena u jednom slučaju. Ovakva atipična prezentacija dijabetičke ketoacidoze kod bolesnika sa ŠB može odgoditi dijagnozu i liječenje. Bilo je također slučajeva ketoacidoze ubrzo nakon prestanka primjene inhibitora SGLT2. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze povezane sa SGLT2 inhibitorima nije ustanovljen.

Temeljem ocjene opisanog rizika EMA je u veljači 2016. god. preporučila ažuriranje informacija o lijeku za SGLT2 inhibitore, kako bi se dijabetička ketoacidoza navela kao rijetka nuspojava (koja se javlja u do 1 na 1000 bolesnika). Također je upućeno pismo zdravstvenim radnicima o predisponirajućim čimbenicima za ketoacidozu i preporukama za minimizaciju rizika:

- Rizik od dijabetičke ketoacidoze mora se uzeti u obzir u slučaju pojave nespecifičnih simptoma, kao što su: mučnina, povraćanje, anoreksija, abdominalna bol, prekomjerna žeđ, otežano disanje, smetenost, neuobičajen umor ili pospanost. Propisivači moraju informirati bolesnike o znakovima i simptomima metaboličke acidoze i savjetovati ih da hitno potraže medicinsku pomoć ako razviju takve znakove i simptome.
- Bolesnike liječene SGLT2 inhibitorima treba testirati na ketone u slučajevima kada pokazuju simptome acidoze, čak i onda kada razine glukoze u krvi nisu visoke.
- U bolesnika u kojih se sumnja na dijabetičku ketoacidozu ili je ona dijagnosticirana, liječenje SGLT2 inhibitorima treba odmah prekinuti.
- Liječenje SGLT2 inhibitorima ne smije se ponovno započeti u bolesnika koji su prethodno imali dijabetičku ketoacidozu tijekom liječenja SGLT2 inhibitorom, osim ako se nije otkrio i razriješio drugi uzrok ketoacidoze.
- Zdravstveni radnici trebaju biti na oprezu kod bolesnika s rizičnim faktorima za ketoacidozu. Oni uključuju nisku rezervu stanica gušterače koje luče inzulin, stanja u kojima je ograničen unos hrane ili koja mogu dovesti do teške dehidracije, naglo smanjenje doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog bolesti, operacije ili zlouporabe alkohola.
- Liječenje SGLT2 inhibitorima treba privremeno obustaviti u bolesnika koji su hospitalizirani radi većih kirurških zahvata ili zbog teže akutne bolesti. U oba slučaja, liječenje SGLT2 inhibitorima smije se nastaviti nakon što se stanje bolesnika stabilizira.
- Koristi SGLT2 inhibitora u liječenju ŠBT2 i dalje nadmašuju njihove rizike, a propisivače se podsjeća da ŠBT1 nije odobrena indikacija za ove lijekove.

Pri EMA-i je u travnju **2016. god.** započela ocjena **kanagliflozina** nakon što je u dva dugoročna klinička ispitivanja, CANVAS i CANVAS-R, uočen povećan broj slučajeva amputacija (prvenstveno prstiju nogu) u bolesnika koji su uzimali kanagliflozin u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo. U oba ispitivanja, koja su i dalje u tijeku, uključeni su bolesnici pod visokim kardiovaskularnim rizikom.

Podležeći mehanizam kojim bi kanagliflozin povećavao rizik od amputacije još nije razjašnjen te, osim općih čimbenika rizika za amputaciju, nisu identificirani dodatni čimbenici rizika.

Ispitivanje CANVAS (engl. CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) dugoročno je ispitivanje u kojem se istražuje smanjuje li kanagliflozin rizik od KV bolesti. U ovom ispitivanju uspoređuju se učinci kanagliflozina i placeba uz standardnu skrb u bolesnika koji boluju od ŠBT2, a koji su pod povećanim KV rizikom. Zaključno s rujnom 2016. godine, incidencija amputacija donjih udova (pretežno prstiju na nogama) u ispitivanju CANVAS iznosila je 7 na 1000 bolesnik-godina za kanagliflozin u dozi od 100 mg dnevno i 5 na 1000 bolesnik-godina za kanagliflozin u dozi 300 mg dnevno, dok je za placebo iznosila 3 na 1000 bolesnik-godina. Jedna bolesnik-godina odgovara liječenju jednog bolesnika u trajanju od jedne godine. U ispitivanje je uključeno oko 4300 bolesnika.

U ispitivanje CANVAS-R uključena je populacija bolesnika koja je slična onoj u ispitivanju CANVAS. Cilj ovog ispitivanja je ocijeniti učinke kanagliflozina, u odnosu na placebo, na razvoj albuminurije kao rani znak bolesti bubrega u bolesnika koji boluju od ŠBT2, a u kojih unatoč standardnoj skrbi razina glukoze u krvi nije dobro kontrolirana i koji su pod povećanim rizikom od KV bolesti. Zaključno s rujnom 2016. god., incidencija amputacija donjih udova u ispitivanju CANVAS-R iznosila je 8 na 1000 bolesnik-godina za kanagliflozin i 4 na 1000 bolesnik-godina za placebo. U ispitivanje je uključeno više od 5800 bolesnika.

Iako povećanje rizika od amputacija nije uočeno u ispitivanjima drugih SGLT2 inhibitora, dapagliflozina i empagliflozina, u srpnju 2016. god. opseg ocjene ovog potencijalnog rizika proširen je i na te lijekove.

Na temelju dostupnih podataka u veljači 2017. god. dana je preporuka za uvrštenje upozorenja o riziku od amputacije prstiju na nogama u informacije o lijeku za SGLT2 inhibitore. Za kanagliflozin, amputacije donjih udova uvrštene su kao manje česta nuspojava (koja se javlja u 1 do 10 na 1000 bolesnika). Kao mjeru opreza, bolesnike koji se liječe SGLT2 inhibitorima treba savjetovati o važnosti rutinske preventivne njege stopala. Bolesnike koji su pod povećanim rizikom od amputacija, a liječe se kanagliflozinom treba se pažljivo nadzirati te ih savjetovati o važnosti održavanja odgovarajuće hidracije organizma. U slučaju da se u bolesnika jave komplikacije koje prethode amputaciji, kao što su ulceracije donjih udova, infekcija, osteomijelitis ili gangrena, liječnici trebaju razmotriti prestanak liječenja kanagliflozinom (155, 156).

4.2. PRIKAZ KRETANJA POTROŠNJE ANTIDIJABETIKA

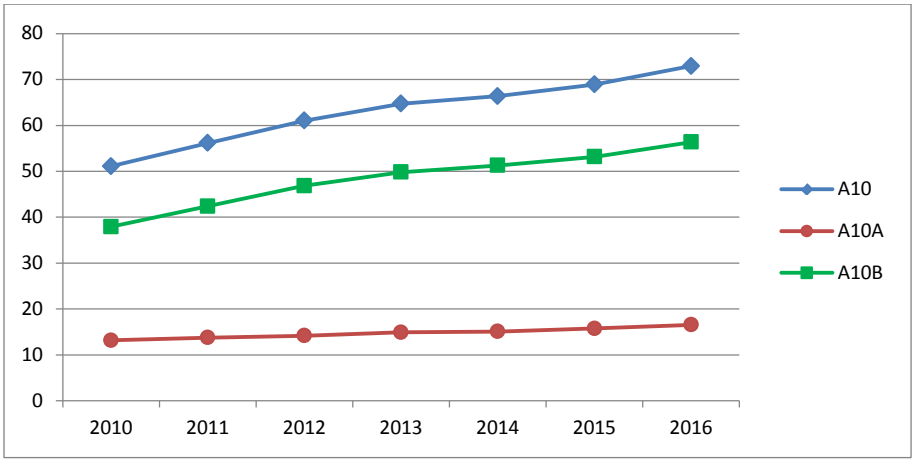
4.2.1. Potrošnja iskazana u definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (DDD/TSD)

U razdoblju od 2010. do 2016. god. ukupna potrošnja antidijabetika (ATK: A10) izražena u DDD/TSD (Slika 10) povećala se za 43 % (51,09–72,93 DDD/TSD), uz prosječni rast 6,1 % godišnje. Udio potrošnje antidijabetika u ukupnoj potrošnji lijekova u RH kretao se između 5,4 % i 7,0 %, svrstavajući ih uglavnom na peto mjesto u poretku deset najpropisivanijih terapijskih skupina.

Porast prevalencije ŠB smatra se glavnim razlogom povećanja potrošnje antidijabetika što potvrđuju i rezultati ovog istraživanja. Naime, jasno se uočava podudarnost potrošnje antidijabetika u DDD/TSD s dostupnim podacima o pobolu od šećerne bolesti u RH. Primjerice, ukupna potrošnja antidijabetika 2015. god. iznosila je 68,91 DDD/TSD ukazujući da je otprilike 6,9 % populacije u RH dnevno primjenjivalo ove lijekove. Iste je godine nacionalna prevalencija ŠB procijenjena na 6,8 % (9). Prema podacima Ljetopisa (51, 54, 56) broj registriranih punoljetnih osoba sa ŠB u razdoblju od 2010. do 2016. god. kretao se od 110 804 do 284 185 bolesnika. Nagli porast registriranih bolesnika bilježi se 2013. god. (241 990) jer se od tada CroDiab registru priključuju i ostale baze podataka relevantne za praćenje osoba sa šećernom bolešću, primjerice CEZIH, čime su obuhvaćeni bolesnici iz cjelokupnog sustava zdravstvene zaštite. Prosječni porast broja registriranih bolesnika od 2013. do 2016. god. iznosi 5,5 % godišnje što je približno usporedivo s kretanjem rasta ukupne potrošnje antidijabetika. Pri interpretaciji rezultata važno je uzeti u obzir da se oboljeli nerijetko liječe dvojnom ili trojnom kombinacijom antidijabetika te manji broj oboljelih glukoregulaciju postiže prilagodbom životnih navika bez primjene lijekova. Detaljniji uvid u uzročnu povezanost između pobola od ŠB i potrošnje antidijabetika u RH po određenim farmakoepidemiološkim pokazateljima u ovom istraživanju nije moguć zbog nedostatka istih u izvornom praćenju ovih kretanja.

U promatranom razdoblju prosječno 76,5 % bolesnika sa šećernom bolesti u terapiji koristi oralne ili neinzulinske antidijabetike (A10B), a 23,5 % inzulinske pripravke (A10A) uzimajući potrošnju u DDD/TSD. Navedeno kretanje usporedivo je s podacima CroDiab registra o vrsti terapije registriranih bolesnika. Ovisno o kvaliteti prijavljivanja bolesnika u pojedinoj godini, udio liječenja isključivo oralnom primjenom antidijabetika kretao se u rasponu 51–76 %, isključivo inzulinskim pripravcima u rasponu 12–27 %, kombiniranog liječenja inzulinom i oralnim antidijabeticima u rasponu 11–26 %, dok se osnovnim dijetetskim mjerama liječilo 0,2–8 % bolesnika (51, 54, 56). Primjerice, 2016. god. 65,2 % prijavljenih

bolesnika liječeno je oralnim antidijabeticima, 11,3 % oralnim antidijabeticima u kombinaciji s inzulinom (ukupno oralni antidijabetici 77 %), a 15,7 % samo inzulinom (ukupno inzulinski pripravci 27 %).



SLIKA 10 Kretanje nacionalne potrošnje antidijabetika od 2010. do 2016. godine u DDD/TSD

A10 = antidijabetici ukupno; A10A = inzulini i inzulinski analozi; A10B = neinzulinski antidijabetici; DDD/TSD = definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan.

Smjer kretanja potrošnje odabranih podskupina neinzulinskih antidijabetika prikazan je na Slici 11. Najčešće primjenjivani je pripadnik bigvanida (A10BA) metformin s rasponom potrošnje 13,74–22,08 DDD/TSD, što je u skladu s hrvatskim smjernicama (14, 90) koje preporučuju metformin kao prvi lijek izbora (zlatni standard) u farmakološkom liječenju ŠBT2. Potrošnja metformina bilježi prosječni godišnji rast 8,4 % tijekom promatranog razdoblja i uglavnom je na osmom mjestu u ukupnoj potrošnji lijekova na recept iskazano u DDD/TSD.

Zbog snažnog terapijskog učinka i niske cijene, tradicionalno najpropisivaniji oralni antidijabetici pored metformina su derivati sulfonilureje (A10BB) s rasponom potrošnje 17,88–21,90 DDD/TSD i prosječnom stopom rasta 3,7 % godišnje. Najveći udio potrošnje (oko 90 %) ove skupine antidijabetika čine gliklazid (3,03–10,79 DDD/TSD) i glimepirid (11,96–9,72 DDD/TSD), dok se potrošnja glibenklamida (1,81–0,50 DDD/TSD) kontinuirano smanjuje po prosječnoj godišnjoj stopi -19,1 %. Isto je kretanje opisano ranijom retrospektivnom analizom desetogodišnje potrošnje antidijabetika u RH, kojom se bilježi izrazit pad primjene glibenklamida s 5,2 DDD/TSD 2005. god. na 0,81 DDD/TSD 2014. god. (184). Uočeno kretanje potrošnje derivata sulfonilureje vjerojatno je odraz razlika u djelovanju i KV sigurnosti pojedinih lijekova ove skupine. Naime, opservacijske studije i neke njihove metaanalize upućuju na nepovoljniji učinak glibenklamida i njegove kombinacije s metforminom na srce i KV mortalitet u odnosu

prema ispitanicima liječenima gliklazidom i glimepiridom. Osim toga, neki pripravci sulfonilureje selektivno se vežu i djeluju na ATP-osjetljive kalijeve kanale u membrani β-stanica (npr. gliklazid), dok se ostali (npr. glibenklamid) mogu vezati i na slična mjesta na mišićnim stanicama srca i endotela djelujući na endogene mehanizme koji osiguravaju urednu funkciju kardiovaskularnog sustava, odnosno blokirajući proces prilagodbe uvjetima ishemije. Stoga u uvjetima ishemije glibenklamid povećava rizik od ekstrasistolije, tahiaritmije i fibrilacije, dok gliklazid djeluje protektivno (124). Gliklazid također smanjuje mikrotrombozu putem dva mehanizma koja mogu sudjelovati u nastanku dijabetičkih komplikacija: (1) djelomičnom inhibicijom agregacije i adhezije trombocita sa smanjenjem markera trombocitne aktivacije (beta-tromboglobulin, tromboksan B2) i (2) djelovanjem na fibrinolitičku aktivnost žilnoga endotela s porastom aktivnosti tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) (185). Nadalje, hrvatske smjernice navode da je pojava hipoglikemije najrjeđa uz primjenu gliklazida, a najčešća uz primjenu glibenklamida kao starijeg pripravka sulfonilureje (14). Opisane prednosti donekle razjašnjavaju kontinuirani porast primjene gliklazida u ispitivanom razdoblju po prosječnoj stopi od 26 % godišnje. Pritom ne treba zanemariti utjecaj promjene DDD vrijednosti gliklazida kao obračunske jedinice, koja je 2011. god. na temelju formulacije prilagođenog oslobađanja smanjena sa 160 mg na 60 mg (186). Time se objašnjava izrazit skok potrošnje gliklazida s 3,61 DDD/TSD 2011. god. na 6,70 DDD/TSD 2012. god. Glikvidon i glimepirid bilježe porast ili stabilnu potrošnju do 2013. god. te zatim pad potrošnje, dok je prosječna stopa promjene tijekom ispitivanog razdoblja -3 % godišnje. Navedeno se može objasniti izraženijom pojavom sekundarnog terapijskog neuspjeha kod primjene derivata sulfonilureje (uslijed brže progresije ŠBT2), kao i dostupnošću novih skupina antidijabetika na tržištu RH. Primjerice, glikvidon je prikladan za primjenu u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem žuči. Zbog jednostavnijeg režima primjene (jedanput dnevno, neovisno o obroku) i sličnog puta eliminacije moguća terapijska alternativa je lijek iz skupine DPP-4 inhibitora (A10BH), linagliptin, čija se potrošnja bilježi od 2012. god. s prosječnim rastom 85,8 % godišnje. Međutim, jedan od nedostataka novih terapijskih izbora je njihova viša cijena.

Po udjelu potrošnje među neinzulinskim antidijabeticima na trećem su mjestu od 2014. god. kombinacije oralnih antidijabetika (A10BD; 1,17–5,29 DDD/TSD), potisnuvši s te pozicije repaglinid (3,65–2,32 DDD/TSD) koji je na hrvatskom tržištu jedini predstavnik meglitinida i skupine ostalih oralnih antidijabetika (A10BX). Smanjenje potrošnje repaglinida s prosječnom stopom -7,3 % godišnje može se pripisati njegovom nepovoljnom režimu doziranja (veći broj tableta tijekom dana prije obroka), koji zahtijeva redovitost u obrocima i odgovarajući unos ugljikohidrata kako bi se izbjegao rizik od hipoglikemije.

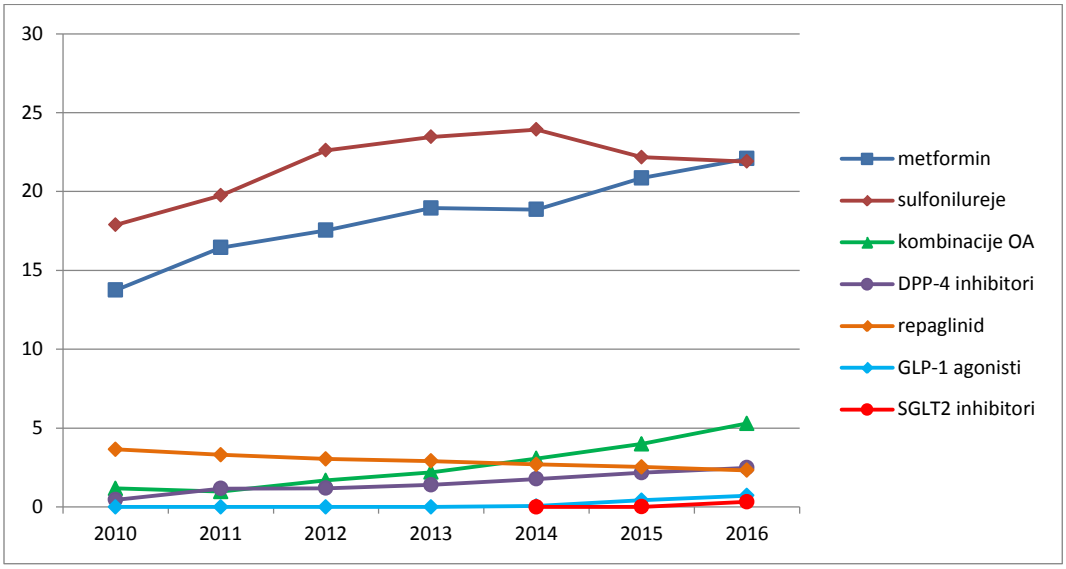
Prosječni porast potrošnje fiksnih kombinacija oralnih antidijabetika 31,5 % godišnje prvenstveno je odraz uvođenja novih lijekova ove skupine na tržište tijekom promatranog razdoblja (uglavnom kombinacije metformina s DPP-4 inhibitorima ili SGLT2 inhibitorima) te njihove prednosti u postizanju primjerene suradljivosti oboljelih. Za većinu novih kombinacija potrošnja se bilježi tek od 2015. god., dok još nema podataka o potrošnji kombinacije metformina i empagliflozina te pioglitazona i alogliptina koji su na hrvatskom tržištu dostupni od druge polovice 2016. god. U ovoj je skupini uočljivo kontinuirano smanjenje primjene kombinacije metformina i glibenklamida s prosječnom stopom -19,1 % godišnje (zbog iznad opisanog KV rizika) pa je od 2012. god. metformin i sitagliptin najpropisivanija fiksna kombinacija oralnih antidijabetika s prosječnim rastom 120 % godišnje. Navedenom kombinacijom postiže se učinak na sniženje HbA1c jednak učinku derivata sulfonilureje, bez rizika hipoglikemije i porasta tjelesne mase (90).

Akarboza kao predstavnik inhibitora α-glukozidaze (A10BF) iskazuje stalan pad potrošnje (0,79–0,33 DDD/TSD), s prosječnom stopom -13,4 % godišnje. Opisano kretanje može biti povezano s njenim izraženim gastrointestinalnim nuspojavama koje često dovode do prekida liječenja. Zbog ograničene učinkovitosti monoterapije akarbozom, preporučuju se njena kombinirana primjena s drugim oralnim antidijabeticima čime se dodatno smanjuje suradljivost bolesnika. Ne treba zanemariti ni potrebno participiranje bolesnika u cijeni lijeka jer je akarboza na dopunskoj listi HZZO-a što također može ograničiti njeno propisivanje.

Nakon hitnog povlačenja roziglitazona s europskog tržišta krajem 2010. god. iz sigurnosnih razloga, jedini predstavnik u skupini tiazolidindiona (A10BG) je pioglitazon čija je primjena od 2011. god. u stalnom porastu (0,02–0,92 DDD/TSD). Navedeno kretanje može se pripisati dugotrajnom postizanju glukoregulacije terapijom pioglitazonom u odnosu na derivate sulfonilureje ili metformin. Kao i povučeni roziglitazon, pioglitazon može uzrokovati edeme i zatajenje srca, a s duljom primjenom te u starijih bolesnika raste rizik od prijeloma kostiju. Međutim, uz pravilan probir bolesnika te poštujući kontraindikacije i mjere opreza, pioglitazon je koristan u drugoj liniji liječenja kao lijek sa snažnim antihiperglikemijskim učinkom primarno posredovanim smanjenjem inzulinske rezistencije.

U promatranom razdoblju, a osobito nakon 2012. god., bilježi se potrošnja antidijabetika novih mehanizama djelovanja s ukupno pozitivnim kretanjem: DPP-4 inhibitori (A10BH; 0,45–2,48 DDD/TSD), GLP-1 agonisti (A10BJ; 0,00–0,72 DDD/TSD) i SGLT2 inhibitori (A10BK; 0,00–0,32 DDD/TSD). Najpropisivaniji predstavnici 2016. god. su linagliptin (1,12 DDD/TSD) i sitagliptin (0,94 DDD/TSD) iz skupine A10BH, liraglutid (0,65 DDD/TSD) i depo oblik eksenatida (0,03 DDD/TSD) iz skupine A10BJ te dapagliflozin (0,32 DDD/TSD) iz skupine A10BK. Važno je napomenuti da se potrošnja kanagliflozina iz

skupine A10BK bilježi samo 2015. god. i tek neznatno 2016. god. jer je na zahtjev nositelja odobrenja lijek povučen s tržišta. Kako je sigurnost primjene većine novih antidijabetika pod dodatnim regulatornim praćenjem, a hrvatske su smjernice za farmakološko liječenje ŠB dopunjene 2016. god., detaljniji uvid u smjer kretanja potrošnje ovih lijekova očekuje se tek u budućnosti. Osim toga, većina je novih antidijabetika na dopunskoj listi HZZO-a uz određene smjernice za propisivanje što može ograničiti njihovu dostupnost bolesnicima. Primjerice, pravo na primjenu GLP-1 agonista imaju samo izrazito pretili bolesnici (BMI > 35 kg/m^2) sa ŠBT2, u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana s dva oralna antidijabetika, po preporuci specijalista dijabetologa.



SLIKA 11 Kretanje nacionalne potrošnje neinzulinskih antidijabetika (A10B) od 2010. do 2016. godine u DDD/TSD

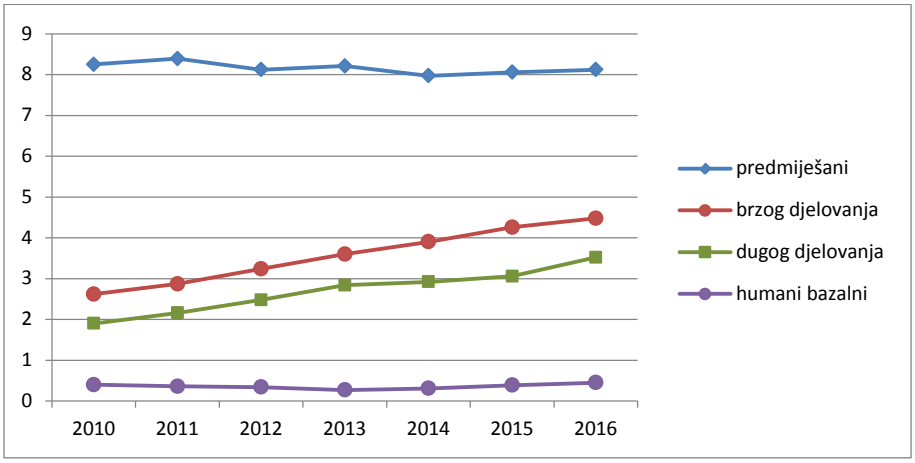
OA = oralni antidijabetici; DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2; DDD/TSD = definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan.

Ukupna potrošnja inzulina (13,17–16,57 DDD/TSD) u stalnom je porastu, prosječno 3,9 % godišnje. Kao što je prikazano na Slici 12, najveći dio potrošnje inzulina (prosječno 55,5 %) čine predmiješani bifazični pripravci (A10AD), a među njima se najviše propisuje predmiješani inzulinski analog aspart (6,42–7,08 DDD/TSD). Prednost je liječenja ovim fiksnim mješavinama što pokrivaju bazalne i prandijalne potrebe za inzulinom čime se postiže bolja suradljivost u odnosu na složeniji bazal-bolus režim inzulinskog liječenja.

U skupini brzodjelujućih pripravaka (A10AB) također je najpropisivaniji inzulin aspart (1,75–3,33 DDD/TSD), a najviši rast potrošnje bilježi inzulinski analog glulizin (0,16–0,56 DDD/TSD) po prosječnoj stopi 24,7 % godišnje.

Od svih skupina inzulinskih pripravaka ukupna potrošnja bazalnih dugodjelujućih inzulinskih analoga (A10AE) iskazuje najveći porast (1,90–3,52 DDD/TSD), prosječno 10,9 % godišnje. U ovoj je skupini primjena glargina (0,95–1,86 DDD/TSD) i detemira (0,95–1,56 DDD/TSD) otprilike podjednaka, a potrošnja novouvedenog degludeka bilježi se tek 2016. god. (0,10 DDD/TSD).

Potrošnja bazalnog humanog inzulina iz skupine srednjedugodjelujućih pripravaka (A10AC) u promatranom razdoblju je relativno stabilna (prosječno 0,36 DDD/TSD) te niža u odnosu na bazalne inzulinske analoge. Smanjenje potrošnje uočljivo je za brzodjelujući i predmiješani pripravak humanog inzulina, po prosječnoj godišnjoj stopi -10,3 % (0,39–0,17 DDD/TSD) i -7,4 % (0,44–0,26 DDD/TSD). Mogući razlog općenitom padu primjene humanog inzulina u odnosu na analoge nalazimo u hrvatskim smjernicama (14, 90) koje naglašavaju farmakokinetičke prednosti inzulinskih analoga. Dok im je učinkovitost na glukoregulaciju usporediva, uz primjenu analoga manja je učestalost hipoglikemija, a njihov je nedostatak viša cijena od pripravaka humanog inzulina.

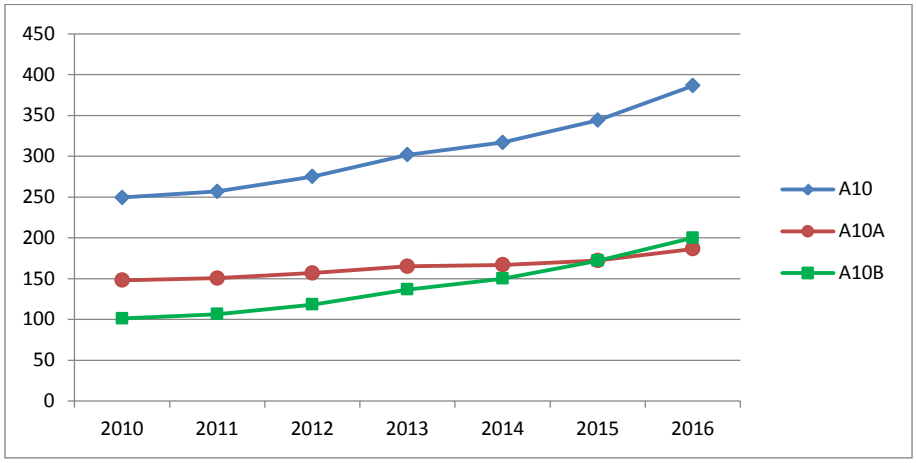


SLIKA 12 Kretanje nacionalne potrošnje inzulinskih pripravaka (A10A) od 2010. do 2016. godine u DDD/TSD

DDD/TSD = definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan.

4.2.2. Potrošnja iskazana financijski u hrvatskim kunama (kn)

U promatranom sedmogodišnjem razdoblju (2010.–2016.) izdvajanja za antidijabetike u kunama (Slika 13) povećana su za 55 % (249,3–386,4 milijuna kn), uz prosječnu stopu rasta troškova 7,6 % godišnje. Na ljestvici financijske potrošnje lijekova, antidijabetici se pomiču uzlazno s petog mjesta 2010. god. na drugo mjesto 2015. god., gdje se zadržavaju i 2016. god. Navedeno kretanje uglavnom se pripisuje kontinuiranom porastu financijske potrošnje inzulinskih analoga te uvođenju propisivanja novih kombinacija antidijabetika (npr. kombinacija metformina i DPP-4 inhibitora) i antidijabetika novog mehanizma djelovanja (npr. GLP-1 agonista), koji su skuplji od standardnih antidijabetika.



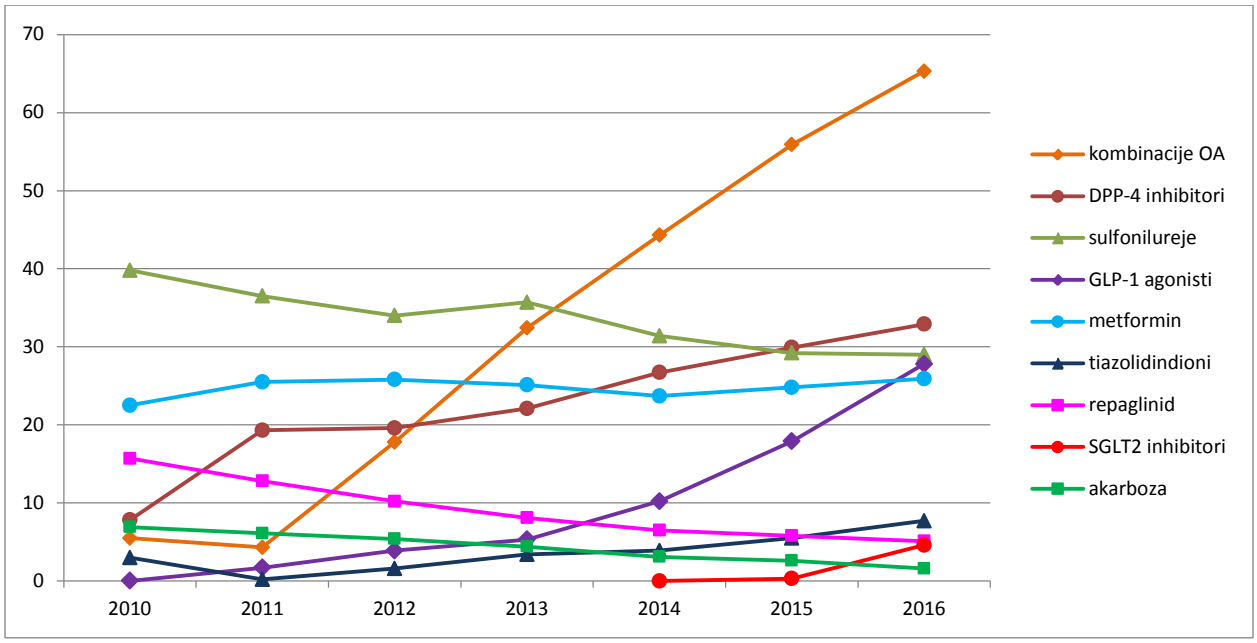
SLIKA 13 Kretanje nacionalne potrošnje antidijabetika od 2010. do 2016. godine u milijunima kuna

A10 = antidijabetici ukupno; A10A = inzulini i inzulinski analozi; A10B = neinzulinski antidijabetici.

Troškovi neinzulinskih antidijabetika tijekom promatranog razdoblja ukupno su se povećali za čak 98 %, premašivši 2016. god. troškove inzulinske terapije (200,0 milijuna kn naspram 186,4 milijuna kn). Usporedo s njihovom sve većom primjenom te višom cijenom, izrazit porast troškova bilježi se za fiksne kombinacije oralnih antidijabetika (ukupno 12 puta), tiazolidindione (pioglitazon: 36 puta), DPP-4 inhibitore (ukupno 34 %) i GLP-1 agoniste kao najskuplje antidijabetike (s 10 210 kn na 27,8 milijuna kn).

Smanjenje primjene akarboze i repaglinida praćeno je i padom njihove financijske potrošnje, s prosječnom godišnjom stopom -13,4 % i -7,3 %. Unatoč rastu ukupne potrošnje derivata sulfonilureje financijski troškovi njihove primjene smanjuju se za prosječno -5 % godišnje, a taj je nesrazmjer najviše prisutan 2011., 2012. i 2014. god. Naime, u promatranom razdoblju povećao se broj odobrenih

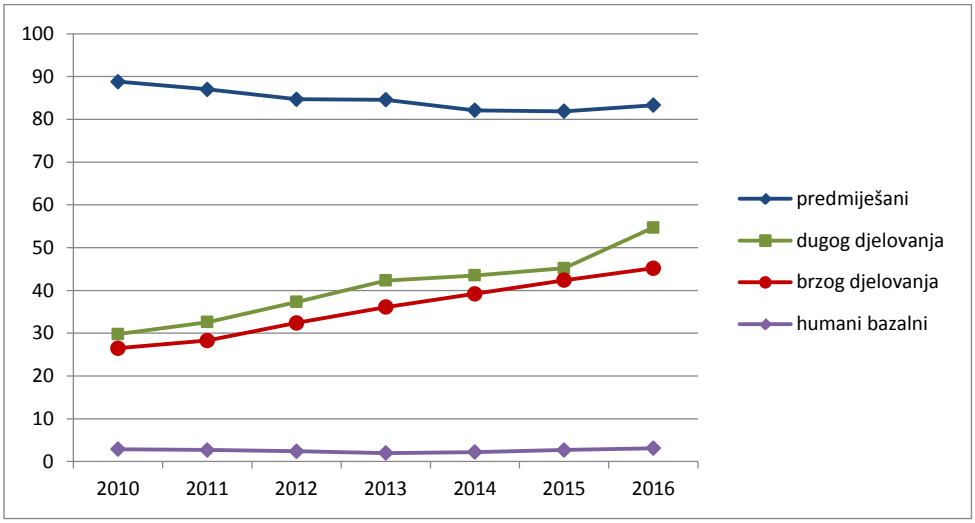
generičkih lijekova u ovoj terapijskoj skupini čime se smanjila njihova cijena i posljedično financijski udio u potrošnji antidijabetika (Slika 14).



SLIKA 14 Kretanje nacionalne potrošnje neinzulinskih antidijabetika (A10B) od 2010. do 2016. godine u milijunima kuna

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

Kretanje financijskih troškova za pojedine inzulinske pripravke (Slika 15) uglavnom je usporedno s kretanjem njihove potrošnje iskazane u DDD/TSD. Primjerice, predmiješani inzulinski pripravak asparta kao najpropisivaniji inzulin ima najveći financijski promet (70,4–73,6 milijuna kn) te je u 2016. god. na trećem mjestu po kunskoj potrošnji svih lijekova na recept.



SLIKA 15 Kretanje nacionalne potrošnje inzulinskih pripravaka (A10A) od 2010. do 2016. godine u milijunima kuna

Detaljni prikaz potrošnje u DDD/TSD i financijskih troškova (2010.–2016.) za pojedine antidijabetike nalazi se u privitku ovog rada (Tablica 16 i 17).

4.3. USPOREDBA PRIJAVLJENIH NUSPOJAVA I POTROŠNJE ANTIDIJABETIKA

Tijekom ispitivanog razdoblja vodeće mjesto u broju prijava nuspojava i potrošnji (DDD/TSD) antidijabetika stabilno zauzima metformin (Tablica 15). Pojačano prijavljivanje nuspojava metformina svakako je odraz njegovog učestalog propisivanja u monoterapiji i kombinaciji s drugim antidijabeticima, ali i vrlo čestih probavnih reakcija koje su dobro uočljive i jasno povezane s njegovom primjenom.
Podudarnost kretanja prijavljivanja nuspojava i potrošnje antidijabetika dijelom je prisutna i kod brzodjelujućeg inzulina asparta, vjerojatno zbog njegove standardne primjene u kombinaciji s bazalnim inzulinima (tzv. istodobno suspektni lijek), te gliklazida čije propisivanje u promatranom razdoblju kontinuirano raste.

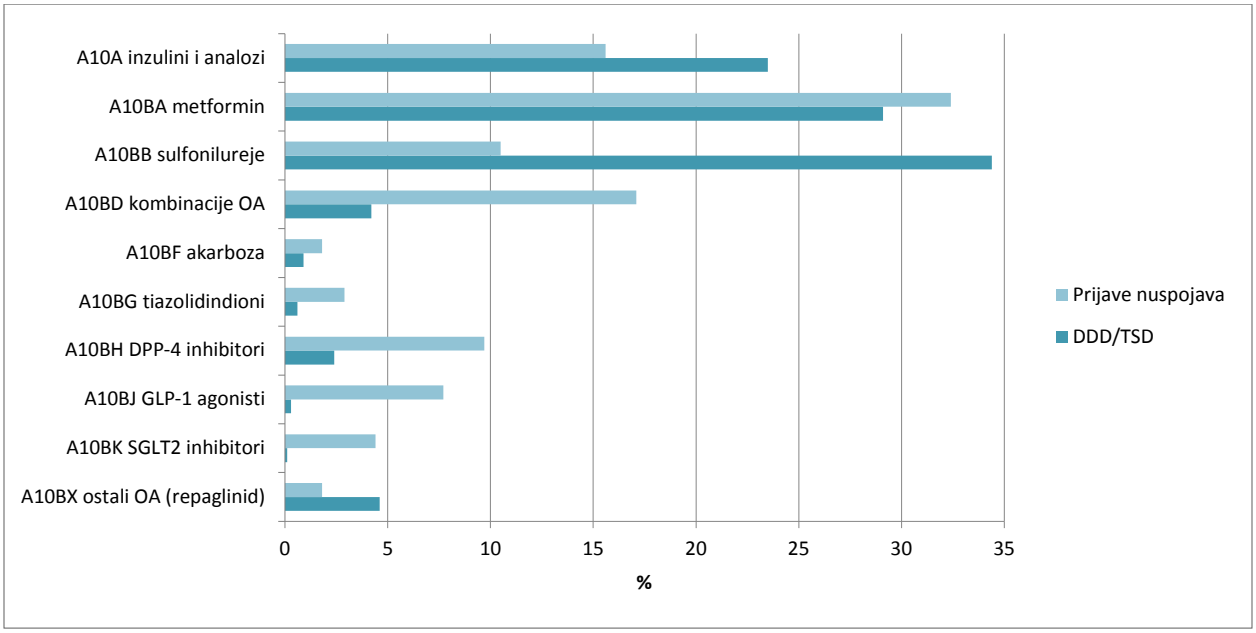
TABLICA 15 Usporedba broja prijava sumnji na nuspojave (n) i potrošnje (DDD/TSD) najčešće suspektnih antidijabetika u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

Lijek pod sumnjom	Prijave nuspojava		Potrošnja	
	n	Poredak	DDD/TSD	Poredak
A10BA02 metformin	201	1.	128,47	1.
A10BD08 metformin/vildagliptin	43	2.	4,04	14.
A10BD07 metformin/sitagliptin	40	3.	9,64	7.
A10AE05 inzulin detemir	39	4.	9,22	9.
A10BB09 gliklazid	32	5.	51,05	3.
A10BH01 sitagliptin	31	6.	6,85	12.
A10AB05 inzulin aspart	30	7.	18,1	6.
A10BK01 dapagliflozin	25	8.	0,33	28.
A10BB12 glimepirid	24	9.	85,73	2.
A10BJ02 liraglutid	24	9.	1,09	24.

DDD/TSD = definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan.

Promatrajući pojedine skupine antidijabetika, općenito je manja zastupljenost prijavljivanja nuspojava inzulinskih pripravaka, sulfonilureja i glinida (repaglinida) u odnosu na njihov udio u potrošnji antidijabetika (Slika 16). Opaženi nesrazmjer vjerojatno je posljedica nedovoljnog prijavljivanja hipoglikemije, koja se u praksi smatra uobičajenom reakcijom kod primjene ovih lijekova te se u većini ne-ozbiljnih slučajeva niti ne prijavljuje. Osim toga, mnogi od ovih antidijabetika već su dugo u primjeni i malo je novih, neočekivanih nuspojava. Izuzetak su bazalni inzulinski analozi čiji sigurnosni profil

zahtijeva daljnju procjenu pa, primjerice, unatoč trostruko manjoj potrošnji od predmiješanih inzulina imaju gotovo četverostruko više prijava nuspojava.



SLIKA 16 Usporedni prikaz raspodjele udjela (%) prijava nuspojava i potrošnje lijekova unutar skupine antidijabetika (A10) u ukupnom razdoblju od 2010. do 2016. godine

OA = oralni antidijabetici; DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2; DDD/TSD = potrošnja iskazana kao definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan.

Također se intenzivnije prati sigurnost primjene novijih skupina neinzulinskih antidijabetika (DPP-4 inhibitori, GLP-1 agonisti, SGLT2 inhibitori) i novih kombinacija oralnih antidijabetika i stoga ne čudi veća zastupljenost prijavljivanja njihovih nuspojava naspram niskog udjela u ukupnoj potrošnji antidijabetika. Od 2013. god. metformin/sitagliptin i metformin/vildagliptin najpropisivanije su fiksne kombinacije oralnih antidijabetika te je u ispitivanom periodu unutar ove skupine za njih zaprimljeno i najviše nuspojava. Najpropisivaniji predstavnici antidijabetika novog mehanizma djelovanja također imaju najveći broj prijava nuspojava: sitagliptin u skupini A10BH, liraglutid u skupini A10BJ i dapagliflozin u skupini A10BK.

Unatoč dobro poznatom sigurnosnom profilu akarboze, u promatranom razdoblju opaža se veća učestalost prijava nuspojava od njene zastupljenosti u potrošnji antidijabetika što se dijelom može pripisati izraženim probavnim reakcijama. Naime, nuspojave koje u znatnoj mjeri narušavaju kvalitetu života bolesnika učestalije se i prijavljuju.

Veća zastupljenost prijavljivanja nuspojava pioglitazona u odnosu na njegov udio u potrošnji antidijabetika vjerojatno je posljedica sigurnosnih regulatornih mjera kojima su zdravstveni radnici dodatno upozoreni o mogućim rizicima primjene ovog lijeka (u ovom preglednom istraživanju prvenstveno srčani poremećaji). Naime, prijavitelji sumnji na nuspojave pioglitazona u ispitivanom razdoblju isključivo su zdravstveni radnici (većinom liječnici).

U skladu s očekivanjem, mala potrošnja i ujedno manji broj prijava nuspojava prisutni su kod lijekova koji su u ispitivanom periodu kratko na hrvatskom tržištu (inzulin degludek, glimepirid/pioglitazon, pioglitazon/alogliptin, metformin/saksagliptin, metformin/empagliflozin, empagliflozin) ili su pak povučeni iz prometa (roziglitazon, metformin/roziglitazon, kanagliflozin).

5. ZAKLJUČCI

U ispitivanom razdoblju (2010.–2016. god.) zabilježeno je 620 prijava sumnji na nuspojave antidijabetika, od čega je 130 ozbiljnih prijava. Uočeni porast prijavljivanja nuspojava antidijabetika može se povezati s nekoliko farmakoepidemioloških pokazatelja. Broj registriranih bolesnika u promatranom periodu nastavlja rasti te službene statistike procjenjuju da u Hrvatskoj svaka 14. osoba od 20 do 79 godina boluje od šećerne bolesti. Usporedo s kretanjem pobola očekivano raste i ukupna potrošnja antidijabetika, osobito novih kombinacija oralnih antidijabetika kojima se postiže dobra kontrola bolesti uz nizak rizik od uobičajenih nuspojava standardne terapije (hipoglikemija i porast tjelesne mase).

Usklađenost propisivanja antidijabetika s hrvatskim terapijskim smjernicama najviše se uočava iz podataka o potrošnji metformina, derivata sulfonilureja i inzulinskih pripravaka, što se odražava i na isto kretanje broja prijava njihovih nuspojava. Ukoliko se dobro podnosi s obzirom na učestale probavne nuspojave, metformin se primjenjuje u najranijim fazama liječenja ŠBT2 i zatim u različitim kombinacijama s drugim antidijabeticima što ga kontinuirano svrstava na prvo mjesto u potrošnji antidijabetika. Od derivata sulfonilureja prevladava propisivanje novijih pripravaka (gliklazid i glimepirid) zbog manjeg rizika od hipoglikemije i KV događaja. Inzulinski analozi (poglavito pripravci asparta) općenito su propisivaniji od pripravaka humanog inzulina zbog bolje podudarnosti njihove farmakokinetike s fiziološkim lučenjem inzulina i stoga manjeg rizika od hipoglikemije.

Kako su u podlozi pretežite ŠBT2 različiti patogenetski procesi, u promatranom razdoblju proširuje se izbor antidijabetika novog mehanizma djelovanja. Terapijske prednosti i sigurnost primjene ovih lijekova intenzivno se prate pa je i povećano prijavljivanje nuspojava unatoč manjoj potrošnji od standardnih antidijabetika.

Najveći broj slučajeva nuspojava antidijabetika očekivano se bilježi u starijoj populaciji (≥ 65 godina) zbog prisutnih komorbiditeta, politerapije i općenito više prevalencije predominantne ŠBT2. Nešto više nuspojava antidijabetika zabilježeno je u bolesnica što se pripisuje općenitom trendu s obzirom da u Hrvatskoj nema izraženih razlika u incidenciji ŠB ovisno o spolu (52). Ovakva raspodjela prema spolu dijelom se može pripisati i duljem očekivanom životnom vijeku žena (Ž 80 godina naspram M 74 godine) pa je udio prijava nuspojava kod žena u dobi iznad 65 godina 47 %, a u muškaraca iste dobi 35 %.

Osim povećanom potrošnjom, porast prijava nuspojava antidijabetika može se objasniti i općenito povećanim trendom prijavljivanja nuspojava u RH od zdravstvenih radnika i pacijenata uslijed edukacije javnosti, pristupačnih načina prijavljivanja te niza provedenih sigurnosnih regulatornih mjera.

Kod primjene antidijabetika u ispitivanom razdoblju najzastupljeniji su očekivani probavni poremećaji, a sporadično se bilježe i neke rijetke, ozbiljne nuspojave, primjerice laktacidoza (metformin), dijabetička ketoacidoza (empagliflozin), trombocitopenija (repaglinid), pankreatitis (linagliptin, liraglutid, metformin/sitagliptin, metformin/vildagliptin), karcinom gušterače (linagliptin, metformin/vildagliptin) i karcinom mokraćnog mjehura (pioglitazon).

U zabilježenim metaboličkim nuspojavama inzulinske terapije (hipoglikemija, hiperglikemija, dijabetička ketoacidoza) kao čest uzrok prepoznate su medikacijske pogreške, koje se većinom mogu spriječiti temeljitom i stalnom edukacijom bolesnika o pravilnoj uporabi spremnika za doziranje inzulina, kao i pridržavanjem odgovarajućeg režima liječenja.

Rizici dugotrajne primjene novih skupina antidijabetika nisu u potpunosti razjašnjeni te je u promatranom razdoblju razmatrano niz sigurnosnih signala proizašlih iz spontanih prijava sumnji na nuspojave. U nekima od njih ocijenjeno je da trenutno raspoloživi podaci ne potvrđuju povezanost lijeka s nuspojavom pa se sigurnost primjene lijeka nastavlja pomno pratiti bez drugih regulatornih mjera (inzulin glargin i karcinom dojke, liraglutid i medularni karcinom štitnjače). Neki se sigurnosni signali i dalje razmatraju (linagliptin i zatajenje srca, eksenatid i uvećanje strume, SGLT2 inhibitori i genitalni svrbež kao prepreka bolesnikovoj adherenciji), dok je konačna ocjena drugih dovela do izmjena u informacijama o lijeku (pioglitazon i karcinom mokraćnog mjehura ili hematurija kao kontraindikacije, vildagliptin i mialgija kao nuspojava nepoznate učestalosti, SGLT2 inhibitori i dijabetička ketoacidoza kao rijetka nuspojava) ili povlačenja lijeka iz prometa (roziglitazon i KV rizik).

U prijavljenim slučajevima potencijalno uzrokovanim interakcijama lijekova kao najučestalija reakcija prepoznata je hipoglikemija bilo zbog aditivnog učinka kombiniranih antidijabetika ili istodobne primjene s lijekovima u terapiji komorbiditeta (u zabilježenim slučajevima ACE-inhibitori i beta blokatori). S obzirom da ovo istraživanje ne uključuje sustavnu analizu mogućeg rizika od nastanka interakcija, detaljniji uvid u najčešće potencijalne interakcije antidijabetika i njihov klinički značaj u zabilježenim slučajevima nuspojava nije moguć.

U ovom istraživanju pregledno prikazani slučajevi nuspojava antidijabetika vrijedan su dodatni izvor podataka o potencijalnim rizicima primjene ove skupine lijekova. Poznavanjem ovih rizika moguće ih je na vrijeme spriječiti kako bi uz individualiziran pristup liječenje ŠB bilo sigurnije kroz što dulji period.

6. LITERATURA

1. Aganović I, Metelko Ž. Bolesti metabolizma: XI.11. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Medicinska biblioteka, Naklada Ljevak, 2008; str. 1244-1264.

2. Ward C, Glucose metabolism. Diapedia 5104085176 rev. no. 15; 2015.
Dostupno na: https://doi.org/10.14496/dia.5104085176.15. Pristupljeno 08.08.2017.

3. Nolte MS, Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje izvornika (prevedeno na hrvatski). Medicinska naklada; 2011, str. 727-752.

4. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. Medicus 2004; 13(2):15-25.

5. World Health Organization (WHO): Global report on diabetes; 2016.
Dostupno na: http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/. Pristupljeno 09.08.2017.

6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32(7):1335-1343.

7. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes. Diabetes 2005; 54:S125-S136.

8. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. Diabetologia 2015; 58:1109-1117.

9. International Diabetes Federation (IDF): IDF Diabetes Atlas 7th Edition.; 2015.
Dostupno na: https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html. Pristupljeno: 10.08.2017.

10. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 2010; 464:1293-1300.

11. Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet 2006; 367:847-858.

12. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Medix 2009; 80/81:82-88.

13. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, i sur. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(8):3896-3902.

14. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn 2016; 138:1-21.

15. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med 2010; 27(2):136-142.

16. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3(12):958-967.

17. Koršić M, Fišter K, Ivanković D, Jelčić J. Visceralna debljina, Liječ Vjesn 2011; 133:284-287.

18. Mercurio V, Carlomagno G, Fazio V, Fazio S. Insulin resistance: Is it time for primary prevention?. World J Cardiol 2012; 4(1):1-7.

19. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002; 32(3):14-23.

20. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, i sur. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(42):17787-17792.

21. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. Diabetes 2015; 64:673-686.

22. Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Biochem Soc Trans 2008; 36:348-352.

23. Reiner Ž. Metabolički sindrom i dislipidemija. Medix 2011; 97:122-128.

24. Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. Farm Glas 2013; 69:333-345.

25. Reiner Ž, Laganović M. Metabolički sindrom – međuodnos inzulinske rezistencije, arterijske hipertenzije i mikroalbuminurije. Medicus 2004; 13(2):57-65.

26. Ortner Hadžiabdić M. Metabolički sindrom. Medicus 2015; 24(2):191-203.

27. International Diabetes Federation (IDF): The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrom; 2006. Dostupno na: https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html. Pristupljeno 21.08.2017.

28. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. World J Diabetes 2013; 4(6):270-281.

29. International Diabetes Federation (IDF). Criteria for metabolic syndrom in children and adolescents; 2007. Dostupno na: https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/61:idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html. Pristupljeno 17.08.2017.

30. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Diabetes mellitus.
Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus. Pristupljeno 10.08.2017.

31. HAPO Study Cooperative Research Group: Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, i sur. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991-2002.

32. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel: Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, i sur. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33:676-682.

33. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2009; 373:1773-1779.

34. Mingrone G, Manco M, Mora MEV, Guidone C, Iaconelli A, i sur. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion of the offspring. Diabetes Care 2008; 31:1872-1876.

35. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:670-677.

36. Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Streli C, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate β-cell insulin secretion characterize lean gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1717-1723.

37. Hicks P. Gestational Diabetes in Primary Care. Med Gen Med 2000; 2(1). Dostupno na: http://www.medscape.com/viewarticle/408910. Pristupljeno 14.08.2017.

38. Golubović S, Pristaš I. Sociološke dimenzije šećerne bolesti tipa 2. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016; 12(46):49-52. Dostupno na: http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2263. Pristupljeno 09.02.2018.

39. International Diabetes Federation (IDF): IDF Diabetes Atlas 8th Edition; 2017.
Dostupno na: http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html. Pristupljeno 04.12.2017.

40. Nolan CJ. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. Lancet 2011; 378:169-181.

41. World Health Organization (WHO): Global Health Observatory (GHO) data. Prevalence of insufficient physical activity. Dostupno na: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/physical_activity_text/en/index.html. Pristupljeno 18.02.2018.

42. Jurakić D, Heimer S. Prevalence of insufficient physical activity in Croatia and in the world. Arh Hig Rada Toksikol 2012; 63(Suppl 3):3-12.

43. Pleše B, Kutnjak Kiš R, Marić A. Ugroženost nedržavnih manjina šećernom bolešću. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016; 12(46):53-59.
Dostupno na: http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2266 Pristupljeno: 13.02.2018.

44. Erjavec K, Poljičanin T, Rodin U, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj, Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016; 12(46):10-14.
Dostupno na: https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2262. Pristupljeno: 12.02.2018.

45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolesti 2015.–2020.
Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-program-zdravstvene-za%C5%A1tite-osoba-sa-%C5%A1e%C4%87ernom-bole%C5%A1%C4%87u-2015_2020.pdf. Pristupljeno 15.02.2018.

46. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)/European Union: Health at a Glance: Europe 2016 - State of Health in the EU Cycle.
Dostupno na: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016_9789264265592-en. Pristupljeno 20.02.2018.
47. Ivanković D, Poljičanin T. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj – epidemiologija i trendovi. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016. 12(46):4-9.
Dostupno na: https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2250. Pristupljeno 15.02.2018.
48. Brkić M, Pibernik-Okanović M. Šećerna bolest kao kronična bolest – potreba redefiniranja modela pružanja skrbi. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016; 12(46):60-66.
Dostupno na: https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2265. Pristupljeno: 04.12.2017.
49. Šarić T, Poljičanin T, Benković V, Stevanović R. Trošak dijabetesa u Hrvatskoj. Hrvatsko društvo za farmakoekonomiku i ekonomiku zdravstva; 2012.
Dostupno na: http://drugidoktor.hr/wp-content/uploads/2012/03/Studija-troak-dijabetesa.pdf. Pristupljeno 09.10.2017.
50. Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. CroDiab web i unaprjeđenje dijabetološke skrbi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Acta Med Croatica 2010, 64:349-354.
51. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu; 2017.
Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/01/Ljetopis_2016_IX.pdf. Pristupljeno 02.01.2018.
52. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005-2014. Poljičanin T, Smirčić Duvnjak L, Vinković M, Kolarić V; 2015.
Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-bilten-2005_2014.pdf. Pristupljeno 31.08.2017.
53. Šarić T, Poljičanin T, Metelko Ž. Trošak liječenja komplikacija šećerne bolesti – učinak poboljšanja kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipidnog statusa na pojavu komplikacija i troškove liječenja bolesti. Lijec Vjesn 2013; 135:162-171.
54. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis – starija izdanja (2010-2014). Dostupno na: https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2015-starija-izdanja/. Pristupljeno 14.02.2018.
55. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, i sur. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia – 2004 to 2012 study. Pediatr Diabetes 2015; 16(6):448-453.
56. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu; 2016.
Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/09/Ljetopis_2015_IX.pdf. Pristupljeno 02.01.2018.
57. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix 2009; 80/81:90-98.

58. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40:S11-S24.

59. Pavlić Renar I. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. Medix 2009; 80/81:100-106.

60. Valentić M, Poljičanin T. FINDRISC – upitnik za procjenu rizika od razvoja šećerne bolesti 2. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016; 12(46): 15-20.
Dostupno na: http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/2254. Pristupljeno: 04.09.2017.

61. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Glycemic Targets. Diabetes Care 2017; 40:S48-S56.

62. Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen A, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. Diabetes Care 2006; 29:607-612.

63. World Health Organization (WHO) / International Diabetes Federation (IDF): Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation; 2006.
Dostupno na: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/.
Pristupljeno 06.09.2017.

64. World Health Organization (WHO): Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. WHO reference number: WHO/NMH/MND/13.2; 2013.
Dostupno na: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/. Pristupljeno 05.09.2017.

65. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes Care 2017; 40:S88-S98.

66. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Cardiovascular Disease and Risk Management. Diabetes Care 2017; 40:S75-S87.

67. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(3):709-728.

68. Powers AC, Diabetes mellitus. U: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. ur. Harrison's principles of internal medicine 16th edition. McGraw Hill Medical; 2005, str. 2152-2185.

69. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, i sur. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. CMAJ 2003; 168:859-866.

70. Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. Am Fam Physician 2005; 71(9):1723-1730.

71. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. Korean J Physiol Pharmacol. 2014; 18(1):1-14.

72. Kos I, Prkačin I. Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. Acta Med Croatica 2014; 68:375-381.

73. Josipović J, Katičić D, Pavlović D. Dijabetička nefropatija: dijagnostika, prevencija i liječenje. Medix 2013; 107/108:200-206.

74. Rački S, Orlić L, Sladoje-Martinović B. Kronično bubrežno zatajenje – indikacija za presađivanje bubrega. Medix 2011; 92/93:195-201.

75. Kes P, Bašić-Jukić N. Dijabetička nefropatija. Medix 2009; 80/81:149-157.

76. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 2013; 3(1):1-150.

77. Barada A, Vučković Rebrina S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. Medix 2009; 80/81:158-163.

78. Metelko Ž, Brkljačić Crkvenčić N. Prevencija dijabetičkog stopala. Acta Med Croatica 2013; 67(1):35-44.

79. Boras J, Ljubičić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. Medix 2009; 80/81:136-142.

80. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, i sur. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation 2009; 119:1728–1735.

81. Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. Šećerna bolest – epidemiološko stanje i javnozdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2011.; 7(28).
Dostupno na: https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/300/306. Pristupljeno 07.12.2017.

82. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray DJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747-1757.

83. Crnčević Orlić Ž. Pretilost i šećerna bolest. Medix 2009; 80/81:124-128.

84. Žmire J. Debljina i metabolička inzulinska rezistencija. Medicus 2004; 13(2):27-35.

85. Metelko Ž. Tjelesna aktivnost u prevenciji, liječenju i rehabilitaciji metaboličkoga sindroma. Arh Hig Rada Toksikol 2012; 63(Suppl 3):23-32.

86. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. J Epidemiol Community Health 2005; 59:134-139.

87. Diabetes Prevention Program Research Group: Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, Aroda VR, Watson KE, i sur. Effects of Weight Loss, Weight Cycling, and Weight Loss Maintenance on Diabetes Incidence and Change in Cardiometabolic Traits in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2014; 37(10):2738-2745.

88. Kokić V. 73. dani dijabetologa – predijabetes, hipoglikemija i gestacijski dijabetes Osvrt. Medix 2014; 109/110:25-32.

89. Kim JY, Lee DY, Lee YJ, Park KJ, Kim KH, Kim JW, Kim WH. Chronic alcohol consumption potentiates the development of diabetes through pancreatic β-cell dysfunction. World J Biol Chem 2015; 6(1):1-15.

90. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix 2011; 96(Suppl 2):S08-34.
Dostupno na: http://www.kardio.hr/2012/02/05/medix-broj-96/. Pristupljeno 29.12.2017.

91. Magaš S, Poljičanin T, Šekerija M, Ajduković D, Metelko Ž, Car N, Kern J. Lifestyle Habits of Croatian Diabetic Population: Observations from the Croatian Adult Health Survey. Coll Antropol 2009; 33(1 Suppl 1):115-119.

92. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Lifestyle Management. Diabetes Care 2017; 40:S33-S43.

93. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. The BMJ 2015; 351:h3576.

94. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Pavić E. Prehrana bolesnika s metaboličkim sindromom. Medix 2011; 97:156-159.

95. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. Metab Syndr Relat Disord 2011; 9:1-12.

96. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol 2011; 57(11):1299-1313.

97. Prašek M, Jakir A. Izračun prehrane u terapiji šećerne bolesti. Medix 2009; 80/81:177-184.

98. U.S. Preventive Services Task Force: LeFevre ML. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014; 161(8):587-593.

99. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4:CD003817.

100. Finnish Diabetes Prevention Study Group: Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, i sur. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343-1350.

101. Hayes C, Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. J Am Diet Assoc 2008; 108(4 Suppl 1):S19–S23.

102. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Compr Physiol 2013; 3:1-58.

103. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, i sur. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112:2735-2752.

104. Zierath JR. Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. J Appl Physiol 2002; 93:773-781.

105. Prašek M. Metabolički sindrom - osnovni principi liječenja. Medicus 2004; 13(2):95-102.

106. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001; 286:1218-1227.

107. Dušek T, Aganović I. Izračun tjelovježbe u terapiji šećerne bolesti. Medix 2009; 80/81:186-188.

108. Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Care 1992; 15(11):1800-1810.

109. Martinac K, Grgurević M. Sports and diabetes. Diabetologia Croatica 2014; 43(3):75-79.

110. European medicines agency (EMA): Xenical (orlistat) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 15.05.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf. Pristupljeno 10.01.2018.

111. European medicines agency (EMA): Mysimba (naltrexone/bupropion) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 29.09.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf. Pristupljeno 10.01.2018.

112. European medicines agency (EMA): Saxenda (liraglutide) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 28.07.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf. Pristupljeno 10.01.2018.

113. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2017; 40:S57-S63.

114. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit: Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, i sur. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 2016; 39(6):861–877.

115. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, i sur. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012; 366(17):1567-1576.

116. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2017; 40:S44-S47.

117. Finnish Diabetes Prevention Study Group: Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, i sur. Ten-Year Mortality and Cardiovascular Morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—Secondary Analysis of the Randomized Trial. PLoS ONE 2009; 4(5):e5656.

118. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, i sur. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008; 371(9626):1783-1789.

119. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2009; 374(9702):1677-1686.

120. European medicines agency (EMA): Apidra (insulin glulisine) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 20.07.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf. Pristupljeno 05.02.2018.

121. Antal I, Ljubić S, Smirčić Duvnjak L. Effect of combination therapy in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia Croatica 2015; 44(4):117-126.

122. Zjačić-Rotkvić V. Oralni hipoglikemizantni lijekovi u liječenju šećerne bolesti. Medix 2009; 80/81:107-113.

123. Canecki-Varžić S, Prpić-Križevac I, Jandrić Balen M, Marjanac I, Mihaljević S. Type 2 diabetes patient profile at initiation of insulin therapy: Croatian single-center cross sectional study. Diabetologia Croatica 2015; 44(2):41-47.

124. Zaputović L, Rubeša Miculinić Ž, Matijević Rončević S, Gobić D, Zaninović Jurjević T. Kardiovaskularna sigurnost oralnih antidijabetika. Cardiol Croat 2016; 11(7):285-294.

125. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabuddhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. Diabetologia 2017; 60:1639-1647.

126. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia 2017; 60:1566-1576.

127. HALMED Baza lijekova: Gluformin ER 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem (metforminum) Sažetak opisa svojstava lijeka (odobren 22.05.2017.).
Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-212.pdf. Pristupljeno 25.01.2018.

128. European medicines agency (EMA): Pioglitazone Teva (pioglitazone) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 11.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002297/WC500125172.pdf. Pristupljeno 26.01.2018.

129. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in Diabetes. Front Immunol 2015; 6:386.

130. European medicines agency (EMA): Trajenta (linagliptin) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 19.07.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Pristupljeno 29.01.2018.

131. Lončar A, Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. The Effect Of GLP-1 Analogues On Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients – A Retrospective Observational Study. Diabetologia Croatica 2015; 44(2):59-66.

132. European medicines agency (EMA): Bydureon (exenatide, powder and solvent for prolonged-release suspension for injection) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 19.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf. Pristupljeno 29.01.2018.

133. European medicines agency (EMA): Jardiance (empagliflozin) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 11.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf. Pristupljeno 31.01.2018.

134. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(8):2849-2852.

135. Lijekovi u šećernoj bolesti. U: Francetić I, i sur., ur. Farmakoterapijski priručnik 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada; 2015, str. 114-127.

136. European medicines agency (EMA): Humalog/Humalog Basal/Humalog Mix (insulin lispro) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 16.11.2017.).
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf. Pristupljeno 05.02.2018.
137. European medicines agency (EMA): Protaphane (isophane insulin human) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 04.04.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000442/WC500044920.pdf. Pristupljeno 06.02.2018.
138. European medicines agency (EMA): Levemir (insulin detemir) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 06.02.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf. Pristupljeno 07.02.2018.
139. European medicines agency (EMA): Ryzodeg (insulin degludec / insulin aspart) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 16.11.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf. Pristupljeno 08.02.2018.
140. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-NIPH): ATC/DDD Index (last updated 20.12.2017.). Dostupno na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10. Pristupljeno 23.01.2018.
141. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu; 2010–2016 (sedam godišnjih izdanja).
142. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 2):S127-S138.
143. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.
144. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. Br Med J 1998; 317:703-713.
145. Šarić T, Lazić G, Poljičanin T, Prenđa Trupec T. Improving Performance in Diabetes Care: Benefits of Information Technology Enabled Diabetes Management. Value in health 2014; 17(7):A571-A572.
146. Commission of the European Communities. Annex 2 of the Report on the impact assessment of strengthening and rationalising EU Pharmacovigilance. Brussels, 17 September 2008.
Dostupno na: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol2_en.pdf. Pristupljeno: 14.03.2018.
147. Zakon o lijekovima, Narodne novine broj 76/2013. i 90/2014.
Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html. Pristupljeno: 14.03.2018.
148. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good phramacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management (Rev 1), 9 October 2017.
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf. Pristupljeno: 15.03.2018.

149. Pravilnik o farmakovigilanciji, Narodne novine broj 83/2013.
Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html. Pristupljeno: 14.03.2018.
150. EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports (Europska baza podataka prijava sumnji na nuspojave lijekova).
Dostupno na: http://www.adrreports.eu/hr/report_side_effect.html. Pristupljeno: 16.03.2018.
151. VigiBase - Know more about VigiBase: Frequently asked questions about VigiBase (VigiBase FAQs).
Dostupno na: https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/know-more-about-vigibase/. Pristupljeno 20.03.2018.
152. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide Version 21.0, March 2018.
Dostupno na: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_0_english.pdf. Pristupljeno 20.03.2018.
153. The use of the WHO–UMC system for standardised case causality assessment.
Dostupno na: https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf. Pristupljeno 21.03.2018.
154. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good phramacovigilance practices (GVP). Module X – Additional monitoring, 19 April 2013. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf. Pristupljeno 21.03.2018.
155. HALMED Farmakovigilancija: Izvješće o nuspojavama u 2010.–2016.
Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjesca-o-nuspojavama/. Pristupljeno: 10.04.2018.
156. HALMED Farmakovigilancija: Pisma zdravstvenim radnicima; 2010.–2016.
Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Pisma-zdravstvenim-radnicima/. Pristupljeno: 11.04.2018.
157. Pravilnik o vrsti podataka i načinu izrade izvješća o potrošnji lijekova, Narodne novine broj 122/2014.
Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_10_122_2350.html. Pristupljeno: 24.03.2018.
158. World Health Organization (WHO): Introduction to drug utilization research; 2003.
Dostupno na: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/. Pristupljeno: 25.03.2018.
159. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO): Arhiva liste lijekova; 2012.–2016.
Dostupno na: http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/arhiva-liste-lijekova/. Pristupljeno: 06.04.2018.
160. European medicines agency (EMA): NovoRapid (insulin aspart) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 23.05.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf. Pristupljeno 11.06.2018.

161. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Risk minimisation strategy for high-strength and fixed-combination insulin products, Addendum to the good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors. EMA/686009/2014, 23 October 2015. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196980.pdf. Pristupljeno 20.06.2018.

162. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2018; 319(15):1580-1591.

163. European medicines agency (EMA): Januvia (sitagliptin) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 29.01.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Pristupljeno 19.06.2018.

164. Chon S, Riveline JP, Blondeau B, Gautier JF. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells. Diabetes Metab 2014; 40(6):411-422.

165. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141(1):150.

166. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs: FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014; 370(9):794-797.

167. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 6-9 October 2014. EMA/PRAC/730503/2014, 6 November 2014: Signal of goitre and worsening, enlargement of goitre (exenatide). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/11/WC500177868.pdf. Pristupljeno 20.06.2018.

168. European medicines agency (EMA): Byetta (exenatide, solution for injection in pre-filled pen) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 21.02.2018.).
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf. Pristupljeno 20.06.2018.

169. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 07-10 September 2015. EMA/PRAC/722174/2015, 8 October 2015: Signal of medullary thyroid cancer (liraglutide). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/10/WC500196245.pdf.

170. SGLT-2 inhibitors and genital pruritus: A non-serious event with the potential for noncompliance and/or discontinuation. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2017, 3:23-25. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258799/WPN-2017-03-eng.pdf?sequence=1. Pristupljeno 19.06.2018.

171. European medicines agency (EMA): NovoNorm (repaglinide) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 28.09.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000187/WC500029905.pdf. Pristupljeno 21.06.2018.

172. European medicines agency (EMA): Komboglyze (saxagliptin/metformin hydrochloride) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 02.08.2017.).
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf. Pristupljeno 21.06.2018.
173. HALMED Baza lijekova: Amaryl 3 mg tablete (glimepiridum) Sažetak opisa svojstava lijeka (odobren 29.01.2015.).
Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-100.pdf. Pristupljeno 21.06.2018.
174. European medicines agency (EMA): Renvela (sevelamer carbonate) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 27.03.2018.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf. Pristupljeno 21.06.2018.
175. European medicines agency (EMA): Outcome of review of new safety data on insulin glargine. EMA/329790/2013, 31 May 2013. Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf.
Pristupljeno 21.06.2018.
176. Wu JW, Azoulay L, Majdan A, Boivin JF, Pollak M, Suissa S. Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women With Type 2 Diabetes. J Clin Oncol 2017; 35(32):3647-3653.
177. Sciacca L, V. Vella V, Frittitta L, Tumminia A, Manzella L, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. Long-acting insulin analogs and cancer. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018; 28:436-443.
178. European medicines agency (EMA): Lantus (insulin glargine) Product information (hrvatski; zadnje odobreno 14.07.2017.). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf. Pristupljeno 21.06.2018.
179. Linagliptin and Cardiac failure. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2015, 1:20-27. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255502/WPN-2015-01-eng.pdf?sequence=1. Pristupljeno 19.06.2018.
180. Katsuyama H, Hiraishi C, Hakoshima Y, Yanai H. Severe Thrombocytopenia Due to Repaglinide in a Patient With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2013; 36(3):e36.
181. Samardzic I, Bacic-Vrca V. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. Pharmazie 2015; 70(6):410-415.
182. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 1-4 December 2014. EMA/PRAC/786812/2014, 9 January 2015: Signal of myalgia, previously rhabdomyolysis (vildagliptin, vildagliptin/metformin).
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/01/WC500180371.pdf. Pristupljeno 19.06.2018.

183. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5-8 May 2014. EMA/PRAC/324055/2014, 13 June 2014: Signal of angioedema due to interaction between sitagliptin and ACE inhibitors.
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/06/WC500169468.pdf. Pristupljeno 19.06.2018.
184. Pavlov R, Topličan I, Vrcić Keglević M. Ten-Year Trends in the Morbidity of Diabetes Mellitus and Antidiabetic Drug Utilization in Croatia: A Study Based on Routinely Collected Data. Int J Family Med 2016; 1-9.
185. HALMED Baza lijekova: Diaprel MR 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem (gliclazidum) Sažetak opisa svojstava lijeka (odobren 07.03.2016.).
Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-31.pdf. Pristupljeno 02.05.2018.
186. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-NIPH): DDD alterations from 2005-2018 (last updated 13.02.2018.).
Dostupno na: https://www.whocc.no/atc_ddd_alterations__cumulative/ddd_alterations/. Pristupljeno 03.05.2018.

TABLICA 16 Potrošnja antidijabetika (ATK: A10) u **DDD/TSD** od 2010. do 2016. godine

ATK oznaka	ATK podskupina / Djelatna tvar (INN)	DDD	DDD/TSD							Udio (%) u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine A10
			2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
A10	**ANTIDIJABETICI***		**51,09**	**56,16**	**61,03**	**64,72**	**66,37**	**68,91**	**72,93**	**100,00**
A10A	**INZULINI I INZULINSKI ANALOZI**		**13,17**	**13,78**	**14,18**	**14,92**	**15,10**	**15,77**	**16,57**	**23,46**
A10AB	Brzog djelovanja		2,62	2,87	3,24	3,60	3,90	4,26	4,48	5,66
A10AB01	inzulin (humani)	40 U	0,39	0,36	0,32	0,16	0,16	0,18	0,17	0,39
A10AB04	inzulin lispro	40 U	0,32	0,31	0,32	0,35	0,38	0,40	0,42	0,57
A10AB05	inzulin aspart	40 U	1,75	1,96	2,34	2,69	2,89	3,14	3,33	4,10
A10AB06	inzulin glulizin	40 U	0,16	0,24	0,26	0,40	0,47	0,53	0,56	0,59
A10AC	Srednje dugog djelovanja		0,40	0,36	0,34	0,27	0,31	0,39	0,45	0,57
A10AC01	inzulin (humani)	40 U	0,40	0,36	0,34	0,27	0,31	0,39	0,45	0,57
A10AD	Srednje dugog ili dugog djelovanja u kombinaciji s brzodjelujućim		8,25	8,39	8,12	8,21	7,97	8,06	8,12	12,95
A10AD01	inzulin (humani)	40 U	0,44	0,43	0,39	0,37	0,34	0,38	0,26	0,59
A10AD04	inzulin lispro	40 U	1,39	1,09	0,71	0,76	0,77	0,81	0,78	1,43
A10AD05	inzulin aspart	40 U	6,42	6,87	7,02	7,08	6,86	6,87	7,08	10,92
A10AE	Dugog djelovanja		1,90	2,16	2,48	2,84	2,92	3,06	3,52	4,28
A10AE04	inzulin glargin	40 U	0,95	1,06	1,22	1,43	1,51	1,53	1,86	2,17
A10AE05	inzulin detemir	40 U	0,95	1,10	1,26	1,41	1,41	1,53	1,56	2,09
A10AE06	inzulin degludek	40 U	-	-	-	-	-	-	0,10	-
A10B	**NEINZULINSKI ANTIDIJABETICI**		**37,92**	**42,38**	**46,85**	**49,80**	**51,27**	**53,14**	**56,36**	**76,54**
A10BA	Bigvanidi		13,74	16,44	17,54	18,95	18,86	20,86	22,08	29,12
A10BA02	metformin	2 g	13,74	16,44	17,54	18,95	18,86	20,86	22,08	29,12
A10BB	Sulfonilureje		17,88	19,75	22,61	23,46	23,93	22,18	21,90	34,38
A10BB01	glibenklamid, mikronizirani	7 mg	1,81	1,49	1,17	1,08	0,81	0,63	0,50	1,70
A10BB08	glikvidon	60 mg	1,08	1,18	1,15	1,13	1,02	0,96	0,89	1,68
A10BB09	gliklazid	60 mg	3,03	3,61	6,70	8,22	9,02	9,68	10,79	11,57

A10BB12	glimepirid	2 mg	11,96	13,46	13,59	13,02	13,07	10,91	9,72	19,43
A10BD	Kombinacije oralnih antidijabetika		1,17	0,97	1,68	2,20	3,07	3,99	5,29	4,16
A10BD02	metformin i glibenklamid	2 UD	0,85	0,81	0,71	0,24	0,21	0,22	0,18	0,73
A10BD03	metformin i roziglitazon	2 UD	0,32	-	-	-	-	-	-	-
A10BD05	metformin i pioglitazon	2 UD	-	-	-	-	-	0,05	0,14	-
A10BD06	glimepirid i pioglitazon	1 UD	-	-	-	-	-	0,00	0,01	-
A10BD07	metformin i sitagliptin	2 UD	-	0,16	0,93	1,59	2,11	2,37	2,48	-
A10BD08	metformin i vildagliptin	2 UD	-	-	0,04	0,37	0,74	1,25	1,64	-
A10BD09	pioglitazon i alogliptin	1 UD	-	-	-	-	-	-	-	-
A10BD10	metformin i saksagliptin	2 UD	-	-	-	-	-	0,00	0,00	-
A10BD11	metformin i linagliptin	2 UD	-	-	-	-	-	0,10	0,32	-
A10BD13	metformin i alogliptin	2 UD	-	-	-	-	-	0,00	0,37	-
A10BD15	metformin i dapagliflozin	2 UD	-	-	-	-	-	0,00	0,15	-
A10BD20	metformin i empagliflozin	2 UD	-	-	-	-	-	-	-	-
A10BF	Inhibitori α-glukozidaze		0,79	0,74	0,65	0,54	0,45	0,37	0,33	0,88
A10BF01	akarboza	0,3 g	0,79	0,74	0,65	0,54	0,45	0,37	0,33	0,88
A10BG	Tiazolidindioni		0,24	0,02	0,15	0,34	0,43	0,61	0,92	0,61
A10BG02	roziglitazon	6 mg	0,24	-	-	-	-	-	-	-
A10BG03	pioglitazon	30 mg	-	0,02	0,15	0,34	0,43	0,61	0,92	-
A10BH	DPP-4 inhibitori		0,45	1,16	1,18	1,40	1,77	2,17	2,48	2,40
A10BH01	sitagliptin	0,1 g	0,45	1,16	1,17	1,10	1,03	1,00	0,94	1,55
A10BH02	vildagliptin	0,1 g	-	-	0,01	0,10	0,18	0,26	0,29	-
A10BH03	saksagliptin	5 mg	-	-	-	0,00	0,03	0,05	0,04	-
A10BH04	alogliptin	25 mg	-	-	-	-	-	0,00	0,09	-
A10BH05	linagliptin	5 mg	-	-	0,00	0,20	0,53	0,86	1,12	-
A10BJ	GLP-1 agonisti		0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,42	0,72	0,27
A10BJ01	eksenatid depo	0,286 mg	-	-	-	-	0,00	0,02	0,03	-

	eksenatid	15 µg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-
A10BJ02	liraglutid	1,2 mg	-	-	-	0,00	0,06	0,38	0,65	-
A10BJ03	liksisenatid	20 µg	-	-	-	-	-	0,02	0,04	-
A10BK	SGLT2 inhibitori		-	-	-	-	0,00	0,01	0,32	-
A10BK01	dapagliflozin	10 mg	-	-	-	-	0,00	0,01	0,32	-
A10BK03	kanagliflozin	0,2 g	-	-	-	-	-	0,00	0,00	-
A10BK03	empagliflozin	17,5 mg	-	-	-	-	-	-	0,00	-
A10BX	Ostali neinzulinski antidijabetici		3,65	3,30	3,04	2,91	2,70	2,53	2,32	4,63
A10BX02	repaglinid	4 mg	3,65	3,30	3,04	2,91	2,70	2,53	2,32	4,63

* prikaz ukupne potrošnje antidijabetika uključuje i vrijednosti DDD/TSD za kombinacije oralnih antidijabetika (ATK: A10BD).

ATK = anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; INN = međunarodni nezaštićeni naziv djelatne tvari; DDD/TSD = definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan; U = jedinica inzulina; g = gram; mg = miligram; µg = mikrogram; UD = *unit dose* ili jedinična doza (npr. tableta); DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2;

0,00 = lijek je bio u prometu u navedenom razdoblju, ali s vrlo malom potrošnjom te izračun dobivene vrijednosti DDD/TSD iznosi manje od dvije decimale;

- = nema podataka o potrošnji ili nije računano.

TABLICA 17 Potrošnja antidijabetika (ATK: A10) u **hrvatskim kunama (kn)** od 2010. do 2016. godine

ATK oznaka	ATK podskupina / Djelatna tvar (INN)	Ukupni iznos (kn)							Udio (%) u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine A10
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
A10	**ANTIDIJABETICI**	**249.264.449**	**256.856.555**	**275.048.358**	**301.659.714**	**316.804.478**	**344.149.830**	**386.419.597**	**100,00**
A10A	**INZULINI I INZULINSKI ANALOZI**	**148.083.401**	**150.457.073**	**156.814.074**	**165.017.757**	**166.940.297**	**172.221.004**	**186.391.318**	**53,79**
A10AB	Brzog djelovanja	26.513.338	28.255.918	32.401.227	36.145.985	39.164.444	42.387.557	45.242.259	11,74
A10AB01	inzulin (humani)	2.840.776	2.516.370	2.143.412	1.015.666	1.020.881	1.051.321	1.008.196	0,54
A10AB04	inzulin lispro	3.393.519	3.046.926	3.261.300	3.328.501	3.667.695	3.949.145	4.478.766	1,18
A10AB05	inzulin aspart	18.634.878	20.268.987	24.387.383	27.767.386	29.851.043	32.274.439	34.289.423	8,80
A10AB06	inzulin glulizin	1.644.165	2.423.635	2.609.132	4.034.432	4.624.825	5.112.652	5.465.874	1,27
A10AC	Srednje dugog djelovanja	2.940.661	2.650.656	2.448.515	2.033.472	2.180.211	2.716.691	3.145.966	0,85
A10AC01	inzulin (humani)	2.940.661	2.650.656	2.448.515	2.033.472	2.180.211	2.716.691	3.145.966	0,85
A10AD	Srednje dugog ili dugog djelovanja u kombinaciji s brzodjelujućim	88.837.865	86.988.221	84.668.380	84.565.025	82.129.554	81.900.296	83.294.094	27,81
A10AD01	inzulin (humani)	3.377.674	3.040.713	2.847.807	2.775.753	2.474.670	1.933.244	1.802.529	0,86
A10AD04	inzulin lispro	15.074.562	11.374.736	7.308.957	7.517.575	7.732.260	8.087.107	7.847.207	3,05
A10AD05	inzulin aspart	70.385.629	72.572.772	74.511.617	74.271.697	71.922.624	71.879.945	73.644.358	23,90
A10AE	Dugog djelovanja	29.791.537	32.562.278	37.295.952	42.273.275	43.466.088	45.216.460	54.708.999	13,39
A10AE04	inzulin glargin	14.279.442	15.351.660	17.702.993	20.524.776	21.665.762	21.789.272	28.762.223	6,58
A10AE05	inzulin detemir	15.512.095	17.210.618	19.592.959	21.748.499	21.800.326	23.427.188	23.819.855	6,72
A10AE06	inzulin degludek	-	-	-	-	-	-	2.126.921	-
A10B	**NEINZULINSKI ANTIDIJABETICI**	**101.181.048**	**106.399.482**	**118.234.284**	**136.641.957**	**149.864.181**	**171.928.826**	**200.028.279**	**46,21**
A10BA	Bigvanidi	22.518.526	25.543.250	25.806.580	25.182.168	23.730.114	24.774.928	25.884.945	8,14
A10BA02	metformin	22.518.526	25.543.250	25.806.580	25.182.168	23.730.114	24.774.928	25.884.945	8,14
A10BB	Sulfonilureje	39.767.893	36.465.240	34.009.397	35.728.125	31.351.246	29.237.193	29.006.351	11,06
A10BB01	glibenklamid, mikronizirani	4.465.780	3.532.380	2.761.389	2.373.321	1.777.773	1.374.249	1.085.669	0,82

A10BB08	glikvidon	1.838.347	1.936.582	1.744.318	1.674.855	1.514.490	1.421.111	1.305.625	0,54
A10BB09	gliklazid	13.318.107	9.706.703	10.325.898	13.903.607	15.032.592	15.728.259	17.663.788	4,49
A10BB12	glimepirid	20.145.659	21.289.575	19.177.792	17.776.342	13.026.391	10.713.574	8.951.269	5,21
A10BD	Kombinacije oralnih antidijabetika	5.500.399	4.348.152	17.771.570	32.371.383	44.321.579	55.914.016	65.299.705	10,59
A10BD02	metformin i glibenklamid	1.765.419	1.621.499	1.411.293	466.615	415.817	410.699	352.432	0,30
A10BD03	metformin i roziglitazon	3.734.980	-	-	-	-	-	-	-
A10BD05	metformin i pioglitazon	-	-	-	-	-	348.381	1.044.083	-
A10BD06	glimepirid i pioglitazon	-	-	-	-	-	41.533	103.427	-
A10BD07	metformin i sitagliptin	-	2.726.653	15.774.508	26.448.161	32.728.279	36.467.189	34.792.975	-
A10BD08	metformin i vildagliptin	-	-	585.769	5.456.607	11.177.483	17.176.792	17.857.047	-
A10BD09	pioglitazon i alogliptin	-	-	-	-	-	-	-	-
A10BD10	metformin i saksagliptin	-	-	-	-	-	34.332	48.447	-
A10BD11	metformin i linagliptin	-	-	-	-	-	1.391.062	4.286.277	-
A10BD13	metformin i alogliptin	-	-	-	-	-	43.161	4.723.292	-
A10BD15	metformin i dapagliflozin	-	-	-	-	-	867	2.091.725	-
A10BD20	metformin i empagliflozin	-	-	-	-	-	-	-	-
A10BF	Inhibitori α-glukozidaze	6.861.029	6.136.588	5.379.310	4.413.429	3.143.708	2.595.555	1.603.089	1,41
A10BF01	akarboza	6.861.029	6.136.588	5.379.310	4.413.429	3.143.708	2.595.555	1.603.089	1,41
A10BG	Tiazolidindioni	3.014.797	213.607	1.581.227	3.448.626	3.929.685	5.467.023	7.660.596	1,19
A10BG02	roziglitazon	3.014.797	-	-	-	-	-	-	-
A10BG03	pioglitazon	-	213.607	1.581.227	3.448.626	3.929.685	5.467.023	7.660.596	-
A10BH	DPP-4 inhibitori	7.801.882	19.273.274	19.626.120	22.142.783	26.723.441	29.906.162	32.949.356	7,44
A10BH01	sitagliptin	7.801.882	19.273.274	19.400.016	18.029.106	16.545.061	14.239.849	13.382.195	5,10
A10BH02	vildagliptin	-	-	207.805	1.515.233	2.697.049	3.590.678	3.167.949	-
A10BH03	saksagliptin	-	-	-	881	471.381	693.723	526.965	-
A10BH04	alogliptin	-	-	-	-	-	34.617	1.116.651	-
A10BH05	linagliptin	-	-	18.299	2.597.563	7.009.950	11.347.295	14.755.596	-
A10BJ	GLP-1 agonisti	10.210	1.659.701	3.856.335	5.289.098	10.209.095	17.885.329	27.817.367	3,13
A10BJ01	eksenatid depo	-	-	-	-	115.528	623.575	985.104	-

	eksenatid	10.210	1.659.701	3.856.335	4.971.124	3.551.365	2.588.621	2.333.194	0,89
A10BJ02	liraglutid	-	-	-	317.974	6.542.202	13.909.954	21.361.853	-
A10BJ03	liksisenatid	-	-	-	-	-	763.179	3.137.216	-
A10BK	SGLT2 inhibitori	-	-	-	-	302	318.403	4.567.532	-
A10BK01	dapagliflozin	-	-	-	-	302	271.738	4.562.712	-
A10BK03	kanagliflozin	-	-	-	-	-	46.665	4.529	-
A10BK03	empagliflozin	-	-	-	-	-	-	291	-
A10BX	Ostali neinzulinski antidijabetici	15.706.312	12.759.670	10.203.745	8.066.345	6.455.011	5.788.684	5.135.911	3,01
A10BX02	repaglinid	15.706.312	12.759.670	10.203.745	8.066.345	6.455.011	5.788.684	5.135.911	3,01

ATK = anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; INN = međunarodni nezaštićeni naziv djelatne tvari; DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4; GLP-1 = agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2;

- = nema podataka o potrošnji ili nije računano.