

# Dijabetes - bolest 21. stoljeća

---

Đurović, Ivona; Poljak, Matija; Posavčević, Marija; Sršen, Frane; Vidović, Toni; Sertić, Miranda

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik**, 2014, 70, 383 - 397

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:434560>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



## Dijabetes – bolest 21. stoljeća

IVONA ĐUROVIĆ<sup>1,2</sup>, MATIJA POLJAK<sup>1,2</sup>, MARIJA POSAVČEVIĆ<sup>1,2</sup>,  
FRANE SRŠEN<sup>1,2</sup>, TONI VIDOVIĆ<sup>1,2</sup>, MIRANDA SERTIĆ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

<sup>2</sup>Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske – CPSA

<sup>3</sup>Sekcija farmaceuta juniora Hrvatskog farmaceutskog društva

### UVOD

Šećerna bolest ili dijabetes (lat. diabetes mellitus) je najčešći poremećaj rada gušterače, a ujedno i jedan od najučestalijih endokrinih poremećaja uopće. Karakteriziran je porastom razine glukoze u krvi, koji može biti posljedica izostanka ili nedovoljne sekrecije hormona inzulina iz gušterače ili pak proizvedeni inzulin nije djelotvoran u organizmu.

To je kronična i neizlječiva bolest od koje, prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) boluje približno 300 milijuna ljudi diljem svijeta te predstavlja najčešću metaboličku bolest. Nažalost, procjenjuje se da će do 2030. godine broj oboljelih od šećerne bolesti u svijetu porasti na 600 milijuna. U Hrvatskoj od ove bolesti boluje oko 300.000 osoba. Prevalencija dijabetesa je najveća u zemljama istočnog Mediterana i u SAD-u, dok je najniža u Europi i zapadnom Pacifiku (1,2).

### TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna se bolest prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, klasificira u četiri osnovna oblika koja se razlikuju prema etiologiji, prognozi i načinu liječenja.

#### Dijabetes tipa 1

Taj je tip ovisan o inzulinu i čini 5–10 % svih oboljelih od šećerne bolesti. Karakteriziran je selektivnim uništenjem  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače što rezultira značajnim ili potpunim nedostatkom inzulina (3). Obično se razvija u djece i ljudi mlađih od 30 godina, pa je uvriježeni naziv za ovaj tip juvenilni dijabetes. Kod više od 50 % pacijenata se tip 1 dijagnosticira u dječjoj ili mladenačkoj dobi. Razlikuju se dva podtipa, idiopatski i češći, autoimuni oblik. Uzroci nastanka idiopatskog dijabetesa tipa 1 nisu u potpunosti razjašnjeni. Pretpostavlja se da je riječ o genetskoj

predispoziciji povezanoj s nekim čimbenicima iz okoliša, prehranom, perinatalnim faktorima ili virusima. (4,5,6,7).

U dijabetesu tipa 1 zbog akutnog nedostatka inzulina dolazi do glikogenolize i glukoneogeneze u jetri, što rezultira stvaranjem glukoze. Unos glukoze u masna i mišićna tkiva je smanjen pa dolazi do hiperglikemije. Također dolazi do povećanja razine regulatornih hormona: glukagona, kortizola, katekolamina i hormona rasta.

## Dijabetes tipa 2

Tip 2 je neovisan o inzulinu, a javlja se u gotovo 80 % oboljelih od šećerne bolesti. Budući da se najčešće javlja u populacije starije od 40 godina, još se naziva odrasli tip dijabetesa. Oboljeli imaju relativan nedostatak sekrecije inzulina, što je posljedica rezistencije tkiva na djelovanje inzulina. Njihove  $\beta$ -stanice stvaraju inzulin, no takve količine nisu dostatne za svladavanje rezistencije što u konačnici dovodi do povećanja razina glukoze, slobodnih masnih kiselina i triglicerida u krvi, dok su razine HDL-a snižene (3).

Taj je tip snažno genetski uvjetovan, ali također ovisi i o stilu života, načinu prehrane, debljini i fizičkoj aktivnosti pojedinca. Hiperinzulinemija, jednako kao i smanjena tolerancija na glukozu, mogu biti otkriveni prije potpunog razvoja dijabetesa, pa se strogo dijetom i tjelovježbom, koje dovode do smanjenja težine i povećane osjetljivosti na inzulin, može odgoditi, pa čak i spriječiti pojava dijabetesa te potreba za farmakoterapijom. Istraživanja pokazuju da su obolijevanju od ovog tipa bolesti 6 puta skloniji ljudi južnoazijskog podrijetla u usporedbi s onima sjevernoeuropskog podrijetla. Također je dokazano da države s visokim udjelom pretilog stanovništva, npr. SAD bilježe značajan porast oboljelih od ovog tipa (4).

## Gestacijski dijabetes

Gestacijski dijabetes prvi se put očituje u trudnoći ako dođe do odstupanja od normalne razine glukoze u krvi. Uzrok ovog tipa dijabetesa također nije u potpunosti razjašnjen, ali pretpostavlja se da je riječ o posljedici rezistencije posteljice, odnosno lučenju posteljinih hormona koji blokiraju djelovanje inzulina u organizmu, što najviše dolazi do izražaja u zadnjem tromjesečju. Pri tome također treba uzeti u obzir činjenicu da većina žena tijekom trudnoće poveća unos kalorija, uz istodobno smanjenu fizičku aktivnost. Ovaj oblik dijabetesa javlja se približno u 15 % svih trudnica diljem svijeta, dok se kod nas javlja nešto rjeđe, u 3–5 % trudnica (8). Prvi simptomi su pojačana žeđ i unos tekućine (poliurija), zamućenje vida, svrbež kože, usporeno zacjeljivanje rana, opetovane vaginalne gljivične infekcije (9).

Zbog toga je prijeko potrebno trudnicama napraviti testove procjene rizika od dijabetesa još pri prvom prenatalnom pregledu (3). Danas se u razvijenim zemljama svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, oko 24. tjedna trudnoće provodi oralni test tolerancije glukoze (engl. *Oral glucose tolerance test*, OGTT). Jedan tip OGTT testa je da se trudnicama krv vadi natašte, nakon čega se popije 75 g glukoze otopljeno u 250 mL vode,

te se krv ponovno vadi nakon 60 i 120 minuta. Nakon što se glukoza popije vrijednosti smiju rasti, ali nakon 2 sata vrijednosti glukoze u krvi moraju pasti ispod 8,6 mmol/L (normalne vrijednosti natašte su oko 5,3 mmol/L) (10). Načini tumačenja testa, odnosno vrijednosti glukoze u krvi prema kojima se dijagnosticira gestacijski dijabetes se mogu donekle razlikovati, ovisno o načinu izvođenja testa, količine popijene glukoze, vremenu vađenja krvi te načinu vađenja krvi, venska ili kapilarna. Liječenje se temelji na zdravoj prehrani, kontroli tjelesne težine i redovitoj laganoj fizičkoj aktivnosti. Ako na ovaj način nije moguće kontrolirati razinu glukoze u krvi, trudnicama se do kraja trudnoće propisuju injekcije inzulina. Doza i shema doziranja se individualno određuje, ali većina ovih trudnica ipak mora biti hospitalizirana prije očekivanog termina poroda. U većine trudnica s gestacijskim dijabetesom nakon trudnoće se vrijednosti glukoze u krvi normaliziraju. Nažalost, žene koje su imale gestacijski dijabetes imaju povećani rizik za razvoj dijabetesa tipa 2, a kod manjeg postotka se može razviti čak i dijabetes tipa 1. Također, u djece majki koje su bolovale od gestacijskog dijabetesa, povećan je rizik od neonatalne hipoglikemije te sklonosti razvoju dijabetesa tipa 2 kasnije tijekom života (8).

### Ostali specifični tipovi šećerne bolesti

Ostali specifični tipovi šećerne bolesti (ponegdje se u literaturi navode kao dijabetes tipa 3) karakterizirani su povišenom razinom glukoze u krvi uslijed drugih specifičnih uzroka, poput genetskih poremećaja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače ili nekog drugog genetskog nedostatka u izlučivanju inzulina, zatim bolesti gušterače, poremećaja inzulinskih receptora, akromegalije, hipertireoze, Cushingovog sindroma te primjene nekih lijekova (kortikosteroidi, tiazidi, hormoni štitnjače i dr.), te drugih genetski uvjetovanih sindroma (primjerice Downov ili Turnerov sindrom) (6, 11).

## SIMPTOMI DIJABETESA

Kod dijabetesa tipa 1 simptomi su jačeg intenziteta i progresivnijeg napredovanja. Česti su simptomi kod oba tipa poliurija, posebice noću, polidipsija, povećan umor uzrokovan nemogućnošću iskorištavanja glukoze te zamagljen vid kao posljedica promjene loma svjetlosti u leći oka. Pacijenti također mogu imati povećanu sklonost infekcijama mokraćnih putova kao posljedicu povećane razine glukoze u urinu te vaginalnim infekcijama (npr. Candida vrstama) (4).

Dijabetička ketoacidoza je ozbiljno stanje koje se češće pojavljuje u bolesnika s dijabetesom tipa 1, a posljedica je neadekvatne inzulinske terapije ili pak njezinog izostanka (3). Ima stopu smrtnosti od 5–10 % (4). U takvom stanju, nastali ketoni, acetoacetati i  $\beta$ -hidroksi-butirati stvaraju se u velikim količinama te ulaze u krvotok i uzrokuju mučninu, slabost i povraćanje. Bolesnik diše duboko, ubrzano zbog podražaja centra za disanje. Osmotska diureza, uzrokovana hiperglikemijom, smanjuje

volumen seruma, krvni tlak i glomerularnu filtraciju. Ketoacidoza povećava dehidraciju koja je uzrokovana učestalim mokrenjem. U zadahu bolesnika, zbog prisustva ketona, može se osjetiti miris voća, najčešće opisan kao miris kruške.

## KOMPLIKACIJE DIJABETESA

Dijabetes vrlo često prati postepeni razvoj različitih komplikacija koje su posljedica oštećenja različitih tkiva i organa, najčešće zbog loše kontrolirane glikemije. One mogu biti makrovaskularne bolesti, odnosno kardiovaskularne bolesti, mikrovaskularne bolesti (retinopatije), neuropatije, nefropatije te ulceracije stopala. Ove kronične komplikacije predstavljaju veliki izazov u liječenju te su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba koje boluju od šećerne bolesti. Osim toga, uslijed razvoja kroničnih komplikacija rastu troškovi liječenja šećerne bolesti, a istodobno se kvaliteta života tih pacijenata značajno smanjuje.

### Makrovaskularne bolesti

U dijabetičke se kardiovaskularne komplikacije ubraja koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest te periferna vaskularna bolest (2,12). Uzroci koji dovode do ovih oboljenja su prvenstveno oštećenje funkcije bubrega, zatim pušenje, hipertenzija i dislipidemija, odnosno hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija. Posljedica je razvoj aterosklerotskih promjena na velikim krvnim žilama, posebice koronarnim arterijama, ali i žilama u mozgu.

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti osoba s dijabetesom tipa 2. Rizik nastanka koronarne bolesti srca je prema nekim studijama čak dva do tri puta veći u dijabetičara nego u zdravih osoba (2).

Periferne vaskularne bolesti pogađaju krvne žile izvan srca, a u dijabetičara i arterije u nogama što dovodi do intermitentne klaudikacije (grčevita bol pri hodanju zbog mišićne ishemije ili ateroskleroze). Učestalost periferne vaskularne bolesti je dva do četiri puta veća u dijabetičara nego u zdravih osoba. Rizik se povećava s godinama, trajanjem dijabetesa i ako postoji oštećenje perifernih živaca (periferna neuropatija), a rizični čimbenici su pušenje, visoki krvni tlak (koji se primjerice javlja u 80 % osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2), hiperkolesterolemija, postojeća srčana oboljenja, prekomjerna tjelesna težina, mala fizička aktivnost, starost, pozitivna obiteljska anamneza te preboljeli srčani ili moždani udar. Istraživanja su pokazala da 20 % ljudi koji boluju od periferne vaskularne bolesti umiru od infarkta miokarda u vremenu od 2 godine od pojave simptoma (4).

### Retinopatija

Retinopatija nastaje uslijed začepjenja ili nekontroliranog rasta krvnih žila mrežnice. Zbog takvog oštećenja svjetlost ne dopire do mrežnice oka, a ako se ne liječi,

može oštetiti vid. Postoje tri tipa retinopatije, ovisno o njezinom stadiju (13). Pozadinska retinopatija predstavlja najranije vidljive promjene na mrežnici oka. Osim ako ne zahvati žutu pjegu (makulu), ne uzrokuje oštećenje vida, no nažalost može napredovati u ozbiljnije oblike oštećenja očne mrežnice. Proliferativna retinopatija označava nedovoljnu opskrbljenost velikih dijelova mrežnice krvlju, dok je makulopatija vrsta retinopatije kada je zahvaćena žuta pjega, odnosno središte mrežnice. Kod dijabetičara kod kojih je došlo do razvoja makulopatije, dolazi do djelomičnog gubitka vida, a može doći i do sljepila. Osim retinopatije, kod dijabetičara mogu nastati i drugi problemi s očima, poput zamagljenja vida i očne mrežnice. Zamagljenje vida javlja se kod povišene razine glukoze u krvi zbog toga što očna leća apsorbira glukozu i tekućinu, dolazi do oticanja i zamagljenja vida. Za razliku od retinopatije, kad glukoza u krvi padne na normalnu razinu, zamagljenje vida nestaje. Očna mrežnica (katarakta) je otvrdnuće i zamagljenje očne leće. Nažalost u dijabetičara je rizik za razvoj očne mrežnice mnogo veći nego u zdravih osoba, pa čak i u ranoj životnoj dobi. Kod dijabetičara se učestalo javljaju i ostale bolesti retine, poput okluzije retinalne vene, ishemije optičkog diska i glaukoma (14).

Iako je razvoj dijabetičkog sljepila moguće izbjeći ako se retinopatija otkrije na vrijeme i liječi na pravi način, nažalost u gotovo 90 % ljudi s tipom 1 i 60 % ljudi s tipom 2 dolazi do dijabetičke retinopatije nakon 20 godina od pojave dijabetesa (4,14). Najveći problem pri dijagnosticiranju je izostanak simptoma sve do potpunog uznapredovanja bolesti. Tako je prema nekim procjenama već kod postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2, u gotovo 40 % pacijenata već prisutna dijabetička retinopatija. Redovita kontrola i dobra regulacija razine šećera u krvi može odgoditi ili spriječiti progresivno napredovanje retinopatije u pacijenata s tipom 1. Ako je retinopatija rano otkrivena, vid se može spasiti laserskom operacijom mrežnice.

### Nefropatija

Nefropatija je također jedna od mogućih kroničnih komplikacija dijabetesa, a prema procjenama javlja se u otprilike trećine dijabetičara. Srećom, zahvaljujući učinkovitijem liječenju, edukaciji i dobroj regulaciji bolesti, nefropatija se javlja u sve manjeg broja oboljelih od dijabetesa.

Do razvoje nefropatije dolazi uslijed nereguliranih, visokih razina glukoze u krvi, što dovodi do oštećenja krvnih žila u bubrezima, i to obostrano. Povišeni krvni tlak u žilama bubrega također smanjuje njihovu sposobnost filtriranja. Nefropatija se razvija sporo, i javlja se najčešće u dijabetičara koji boluju dulje od 20 godina. Češće se javlja u pacijenata koji imaju i hipertenziju. Jedan od najvećih problema kod razvoja nefropatije jest da se ona razvija postepeno i da ne pokazuje jasne simptome. Primjerice, najranija klinička manifestacija bubrežne bolesti je razvoj proteinurije. Iako se jaka proteinurija (>300–500 mg/dan) smatra glavnim znakom dijabetičke nefropatije, u zadnje se vrijeme prati mikroalbuminurija (30–300 mg/dan) koja se javlja ranije

tijekom razvoja bubrežne bolesti. Makroalbuminurija već predstavlja ozbiljnija bubrežna oštećenja i često zahtijeva dijalizu. Kod mikroalbuminurije je razina albumin kreatinina (ACR) veća ili jednaka 2,5 mg/mmol (muškarci) i 3,5 mg/mmol (žene). Proteinurija se definira kao ACR veći od 30 mg/mmol ili koncentracija albumina veća od 200 mg/L (4).

### Periferna neuropatija

Periferna neuropatija je progresivni gubitak perifernih živčanih vlakana što rezultira njihovom disfunkcijom. Dijabetička neuropatija karakterizirana je različitim senzornim, motoričkim i autonomnim simptomima, a vodi do ulcerativnih i gangrenoznih promjena na stopalima s posljedičnim čestim amputacijama dijelova ili čitavih donjih ekstremiteta. Intenzivna i učestala bol u mišićima često zahtijeva opioidne analgetike. Autonomna neuropatija može zahvatiti bilo koji dio simpatičkog ili parasimpatičkog živčanog sustava, a najčešće se manifestira kao dijabetička impotencija. Gastropareza može izazvati povraćanje, mučninu i nadutost. Posljedice autonomne neuropatije mogu biti suha koža i smanjeno znojenje što može pridonijeti pogoršanju dijabetičkog stopala (4, 5).

### Dijabetičko stopalo

Problemi se razvijaju kao posljedica senzorne i autonomne neuropatije, perifernih vaskularnih poremećaja i hiperglikemije, kao i loša brige o stopalima. Postoje tri tipa rana na stopalima. Neuropatske rane nastaju kad se kao posljedica periferne neuropatije razvije neosjetljivost na bolne podražaje (hipoalgezija). Rane mogu biti duboke, ali obično bezbolne i neprimjetne. Ishemične rane posljedica su perifernih vaskularnih poremećaja i slabog dotoka krvi što smanjuje količine dostupnih hranjivih tvari i kisika potrebnih za zacjeljivanje. Pojavljuju se na distalnim krajevima prstiju i sklone su infekcijama, a najčešći patogeni su *Staphylococci* i *Streptococci*. Osobe sa šećernom bolesti izložene su otprilike 20 puta većem riziku od amputacije donjih ekstremiteta u odnosu na opću populaciju. Amputacije donjih ekstremiteta predstavljaju veliki fizički i emocionalni gubitak u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti, te su jedan od glavnih uzroka morbiditeta i disabiliteta (15).

## UREĐAJI ZA MJERENJE GLUKOZE U KRVI

Budući da sve više ljudi obolijeva od šećerne bolesti, napredovanje tehnologije za kontrolu glukoze je neophodno. Radi toga je proizvedeno niz glukometara koji iz male količine krvi kvantitativno mjere razinu glukoze u krvi (slika 1.). Riječ je o prenosivim, pouzdanim i funkcionalnim uređajima koji olakšavaju svakodnevni život dijabetičara. Također ih je odobrio Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje svim osobama koje se liječe s dvije ili više injekcija inzulina na dan. Prednost takvih uređaja je u njihovoj maloj veličini, jednostavnosti za korištenje, brzom mjerenju i mogućnosti spajanja na računalo što omogućuje čuvanje podataka o izmjenjenim vrijednostima.



Kao glavni nedostatak ističe se potencijalna netočnost i nepreciznost glukometara u usporedbi s laboratorijskim sustavom mjerenja. Dodatnu opremu za glukometar čine lancete i lancetar pomoću kojih se vadi krv (16).

Cijeli postupak mjerenja ima smisla ako se vodi točna evidencija, koja uključuje određivanje prosječne vrijednosti glukoze u krvi u određeno vrijeme dana ili primjerice tijekom tjedna. Pri određivanju dnevnog profila postoje dva razdoblja mjerenja, ujutro natašte i prije spavanja. Prije procesa uzorkovanja ruku treba isprati u toploj vodi, malo je protresti i kratko izmasirati prst od korijena prema vrhu tako da dobijemo što bolji uzorak krvi.

Rad uređaja temelji se na biosenzorima, tj. ampermetarskim senzorima glukoze koji informacije o koncentraciji analita pretvara u signal, jednostavan za elektronsku obradu. Svaki biosenzor se zasniva na direktnoj vezi imobilizirane biološke aktivne tvari, mjernog pretvarača signala i elektroničkog pojačala. Pretvarač (transdudktor) pretvara fizikalno kemijsku promjenu, nastalu u biološko aktivnom materijalu prilikom interakcije s analiziranom tvari u izlazni signal. Biosenzor mora zadovoljavati određene kriterije počevši od lake detekcije supstance koju želimo analizirati, točnosti, brzine, mogućnosti mjerenja uzoraka koji nisu prošli predobradu, pa do izostanka bilo kakvih toksičnih i antigenskih efekata. Glukometar se sastoji od dvije *Clarkove* elektrode. Jedna je presvučena enzimskim slojem (glukoza oksidaza), dok druga elektroda nema enzimski sloj te daje jednaku struju kao i prva elektroda u slučaju izostanka glukoze. Glukoza reagira s glukoza oksidazom i pretvara se u glukoznu kiselinu, pri čemu ostavlja dva protona i dva elektrona uzrokujući redukciju enzima glukoza oksidaze. Kisik koji je otopljen u otopini ulazi u interakciju s reduciranim oblikom enzima glukoza oksidaze i prihvaća dva protona i dva elektrona te tvori vodikov peroksid. Kao posljedica toga dolazi do regeneracije enzima oksidacijom, koji je tada ponovno spreman za reakciju s glukozom. Zbog takvih procesa na enzimskoj elektrodi dolazi do promjene potencijala koja je proporcionalna koncentraciji glukoze u krvi, što će glukometar interpretirati veličinom koncentracije glukoze u krvi izražene u mmol/L (standard u Republici Hrvatskoj) ili mg/dL (standard u nekim zemljama EU) (17).



Slika 1. Aparat za mjerenje glukoze u krvi



Slika 2. Uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze



Uređaji za kontinuirano mjerenje glukoze (slika 2.) bilježe razinu glukoze u intersticijskoj tekućini. Njihova se primjena preporuča kao nadopuna uobičajenom mjerenju glukoze iz krvi, a ne kao njegova zamjena. Svi zabilježeni podaci mogu se prikazati na zaslonu računala, analizirati, slati internetom primjerice svom liječniku specijalistu. Prednost takvog načina mjerenja glukoze je mogućnost praćenja promjena između dva mjerenja, otkrivanje eventualnih obrazaca promjena razine glukoze te uočavanje hiperglikemije i/ili hipoglikemije koje se tijekom dana dogode (18).

## FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE DIJABETESA

### Inzulinska terapija

Svi bolesnici sa šećernom bolesti tipa 1 trebaju inzulinsku nadomjesnu terapiju da bi njihov organizam mogao normalno funkcionirati i održavati vitalne funkcije (tablica 1.). Komplikacija koja može nastati korištenjem inzulina je podložnost hipoglikemiji. Način primjene inzulina je subkutano te intravenski u nekim bolničkim slučajevima. Subkutano može biti primijenjen s vanjske strane bedra, na abdominalnom području, području stražnjice i nadlaktice. Najveća prednost subkutane primjene inzulina je mogućnost da si bolesnik sam injicira potrebnu dozu. Potrebno je naglasiti da se mjesta injiciranja inzulina moraju mijenjati da ne bi došlo do lipohipertrofije tj. nakupljanja subkutanog masnog tkiva na mjestu injiciranja (19).

Inzulinskom pumpom (slika 3.) se subkutano isporučuju male, kontinuirane, ali različite i promjenjive količine brzodjelujućeg inzulina te se na taj način oponaša rad gušterače. Pumpa luči bazalnu dozu ultrakratkodjelujućeg inzulina, a pacijent sam prije svakog obroka, ovisno o vrsti i količini hrane, dodatno titrira prandijalnu dozu istog inzulina. Bolus doze se određuju prema osobnim postavkama pacijenta, a uzima se u obzir i prisutnost aktivnog inzulina u organizmu (20).

**Tablica 1.** Vrste inzulina registrirane u Hrvatskoj

VRSTA INZULINA	REGISTRIRANI U RH	POČETAK DEJLOVANJA (h)	UKUPNO DEJLOVANJE (h)
INZULINI BRZOG DJELOVANJA	<i>Lispro inzulín</i> <i>Inzulín aspartat</i> <i>Inzulín glulizín</i>	0,0–0,5	6–8
INZULINI SREDNJE DUGOG DJELOVANJA	<i>NPH inzulín</i> <i>Lente inzulín</i>	1–2	18–24
INZULINI DUGOG DJELOVANJA	<i>Inzulín detemir</i> <i>Inzulín glargine</i>	4–6	do 36

*NPH* – neutral protamine Hagedorn



**Slika 3.** Inzulinska pumpa

Pumpa pacijentima koji boluju od dijabetesa omogućuje jednostavniju i bolju kontrolu glikemije, manji broj hipoglikemijskih stanja, manju učestalost komplikacija šećerne bolesti te veću fleksibilnost i bolju kvalitetu života (pacijenti se primjerice ne moraju buditi radi primjene nove doze inzulina, a niti kašnjenje obroka ili intenzivna fizička aktivnost ne predstavljaju veći rizik).

Pumpa se ne preporučuje osobama koje nisu u mogućnosti ili ne žele mjeriti razinu glukoze u krvi barem četiri puta dnevno. Redoviti kontakt s liječnikom specijalistom je također nužan. Pumpa ima i neke moguće nedostatke jer u slučaju bilo kakvog kvara, primjerice prekida dotoka brzodjelujućeg inzulina, istjecanja inzulina i slično, dolazi do hiperglikemije već za nekoliko sati te učestalije pojave ketoacidoze, budući da pumpa nema dugodjelujući inzulin. Najčešća nuspojava je lokalna infekcija na mjestu na kojem je pumpa implantirana.

Također je moguće korištenje i senzora glukoze (male elektrode koje mjere glikemiju tijekom dana i noći, a mogu biti direktno povezane s inzulinskom pumpom).

### Oralni hipoglikemici

U Hrvatskoj nam je na raspolaganju 7 skupina oralnih hipoglikemika (tablica 2.) (21).

Bigvanid metformin prvenstveno djeluje smanjenjem rezistencije na inzulin u jetri i perifernim tkivima te smanjuje apsorpciju glukoze u crijevu. Ne utječe na lučenje inzulina, već smanjuje prekomjernu produkciju glukoze u jetri potencirajući učinke inzulina. U perifernim tkivima stimulira translokaciju transportera za glukozu u staničnu membranu. (GLUT 3). Metformin je lijek prvog izbora za liječenje pretilih bolesnika s prevladavanjem inzulinske rezistencije, dok očuvane  $\beta$ -stanice nisu preduvjet za njegovo djelovanje. Potrebno je upozoriti bolesnike na najučestalije nuspojave

**Tablica 2.** Lijekovi za liječenje dijabetesa registrirani u Hrvatskoj

<b>LIJEKOVI REGISTRIRANI U RH</b>	<b>MEHANIZAM</b>	<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTACI / NUSPOJAVE</b>
<b>BIGVANIDI</b> <i>Metformin</i> <b>KOMBINACIJE</b> <i>Metformin/sitagliptin</i> <i>Metformin/vildagliptin</i> <i>Metformin/saksagliptin</i> <i>Metformin/glibenklamid</i> <i>Metformin/pioglitazon</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktivacija AMP-kinaze</li> <li>▪ ↓ stvaranje glukoze u jetri</li> <li>▪ ↓ perifernu rezistenciju na inzulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Višegodišnje iskustvo</li> <li>▪ Ne uzrokuju hipoglikemiju</li> <li>▪ Smanjuju tjelesnu masu (1. izbor kod pretilih)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gastrointestinalni problemi (gubitak teka, mučnina, promjena okusa, metalni okus u ustima, proljev)</li> <li>▪ Laktatna acidoza</li> <li>▪ Nedostatak vitamina B12</li> <li>▪ Interakcije (<i>cimetidin</i>, <i>topiramid</i>, <i>somatropin</i>)</li> </ul>
<b>SULFONILUREJE</b> <i>Glimepirid</i> <i>Gliklazid</i> <i>Glibenklamid</i> <i>Glikvidon</i> <b>KOMBINACIJE</b> <i>Glimepirid/metformin</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zatvaraju o ATP-u ovisne K<sup>+</sup> kanale (posljedično otvaranje Ca<sup>2+</sup> kanala i povećana sekrecija inzulina)</li> <li>▪ Inhibiraju otpuštanje glukagona iz α-stanica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Višegodišnje iskustvo</li> <li>▪ ↓ mikrovaskularne rizike</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoglikemija</li> <li>▪ Porast tjelesne težine</li> <li>▪ Kratko djelovanje</li> <li>▪ Kontraindicirani u trudnoći</li> <li>▪ Interakcije (<i>mifepriston</i>, <i>rifampicin</i>, <i>flukonazol</i>)</li> </ul>
<b>MEGLITINIDI</b> <i>Repaglinid</i> <i>Nateglinid</i>			
<b>INHIBITORI α-GLUKOZIDAZE</b> <i>Akarboza</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibiraju intestinalne enzime → ↓ razgradnju kompleksnih ugljikohidrata (odgađaju njihovu apsorpciju i smanjuju stupanj apsorpcije glukoze)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↓ GUK nakon jela</li> <li>▪ Kombiniraju se s inzulinom i ostalim antidijabeticima</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Flatulencija</li> <li>▪ Dijareja</li> <li>▪ Abdominalna bol (razlog prekida terapije)</li> </ul>

LIJEKOVI REGISTRIRANI U RH	MEHANIZAM	PREDNOSTI	NEDOSTACI / NUSPOJAVE
<b>THIAZOLIDINDIONI</b> <i>Pioglitazon</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktivacija PPAR <math>\gamma</math> receptora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ne dovode do hipoglikemije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Porast težine</li> </ul>
<b>KOMBINACIJE</b> <i>Pioglitazon/metformin</i> <i>Pioglitazon/glimepirid</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Povećavaju osjetljivost mišića i masnog tkiva na inzulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dugotrajna kontrola glikemije</li> <li>▪ <math>\downarrow</math> TG, <math>\uparrow</math> HDL-C</li> <li>▪ Povećana osjetljivost na inzulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kongestivno srčano zatajenje</li> <li>▪ Frakture koštanog tkiva</li> </ul>
<b>INHIBITORI DPP4</b> <i>Sitagliptin</i> <i>Vildagliptin</i> <i>Saksagliptin</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibira DPP4</li> <li>▪ Povećava razinu GLP-1, GIP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ne uzrokuje hipoglikemiju</li> <li>▪ Dobra podnošljivost</li> <li>▪ Ne uzrokuju povećanje tjelesne mase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blago <math>\downarrow</math> A1c</li> <li>▪ Urtikarije</li> <li>▪ Pankreatitis</li> </ul>
<b>KOMBINACIJE</b> <i>Sitagliptin/metformin</i> <i>Vildagliptin/metformin</i> <i>Saksagliptin/metformin</i>			
<b>INKRETINO-MIMETICI (agonisti GLP-1 receptora)</b> <i>Eksenatid</i> <i>Liraglutid</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktivacija GLP-1 receptora</li> <li>▪ <math>\uparrow</math> Inzulin, <math>\downarrow</math> glukagon</li> <li>▪ <math>\downarrow</math> gastričko pražnjenje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ne uzrokuju hipoglikemiju</li> <li>▪ <math>\uparrow</math> lučenje inzulina</li> <li>▪ <math>\downarrow</math> propadanje <math>\beta</math> stanica njihov porast broja</li> <li>▪ <math>\downarrow</math> tjelesne težine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GI</li> <li>▪ Pankreatitis</li> <li>▪ Injekcijski oblici</li> </ul>

metformina kao što su: laktatna acidoza, mučnina, metalni okus u ustima, povraćanje, dijareja, malapsorpcija folata i vitamina B12. Uz regulaciju GUK metformin se koristi kod sindroma policističnih jajnika i kao induktor ovulacije, iako nije dokazan teratogeni učinak ne preporuča se u trudnoći i dojenju.

Sulfonilureje stimuliraju produkciju i lučenje inzulina iz beta-stanica gušterače. Vežu se na specifične receptore na membranama beta-stanica što dovodi do zatvaranja kalijevih kanala ovisnih o ATP-u. Nastaje depolarizacija membrane beta-stanica koja kao rezultat ima otvaranje kalcijevih kanala, ulazak kalcija u stanicu i stimulaciju oslobađanja inzulina. Sulfonilureje se uglavnom dobro podnose, što govori i njihova duga primjena (od 50-tih godina 20. st). Zbog njihovog relativno dugog poluživota u plazmi (8–12 sati) najčešća nepoželjna nuspojava je hipoglikemija.

Meglitinidi djeluju slično kao sulfonilureje, ali je stimulacija lučenja inzulina brža i kraća te oponaša fiziološko lučenje inzulina. Rezultati *in vitro* i *in vivo* istraživanja upućuju da je inzulintropni učinak meglitinida ovisan o koncentraciji glukoze,

tj. djelotvorniji je pri višim koncentracijama glukoze u krvi. Brži nastup djelovanja, kao i kraće djelovanje (smanjena mogućnost hipoglikemije), daju glinidima mjesto u liječenju prandijalne glikemije (glikemije nakon obroka).

Inhibitori alfa-glukozidaze reverzibilno inhibiraju intestinalni enzim koji u tan-  
kom crijevu cijepa složene ugljikohidrate u monosaharide. Sprječavaju digestiju mono-  
saharida i na taj način smanjuju postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi i  
time smanjuju glukotoksični učinak na beta-stanice gušterače. Akarboza se uzima uz  
obrok, a doza se postepeno titrira da bismo izbjegli učestalost nuspojava probavnog  
sustava. Lakše ih podnose stariji bolesnici (4).

Tiazolidindioni smanjuju rezistenciju ciljnog tkiva, posebice masnog tkiva na inzu-  
lin, smanjuju produkciju glukoze u jetri i smanjuju koncentraciju slobodnih masnih  
kiselina u krvi. Lijekovi ove skupine su aktivatori nuklearnog transkripcijskog faktora  
PPPAR gama (engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), a koji ima važnu  
ulogu u ekspresiji ključnih regulatornih gena u metabolizmu masti i ugljikohidrata.

Endogeni regulatorni peptidi, djeluju sinergistički s inzulinom u reguliranju gli-  
kemije, a njihovo lučenje je u dijabetičkih bolesnika također poremećeno. Od regula-  
tornih peptida najviše su proučavani glukagonu nalik peptid 1 (GLP-1) i inzulintrop-  
ni hormon ovisan o glukozu (GIP) koji pozitivno djeluju na homeostazu glukoze.  
Agonisti GLP-1 potiču lučenje inzulina iz beta-stanica gušterače. U istraživanjima na  
glodavcima utvrđeno je da pogoduju proliferaciji beta-stanica i preživljenju stanica  
Langerhansovih otočića. Brza razgradnja GLP-1 i GIP od strane dipeptidil peptidaze  
IV (DPP-4), rezultat je njihovog kratkog poluvijeka trajanja. Lijekovi iz skupine inhi-  
bitora DPP-4 reduciraju aktivnost enzima radi čega se povisuje koncentracija cirkuli-  
rajućeg GLP-1, podnošljivi su i ne izazivaju promjenu tjelesne mase i imaju mali rizik  
nastanka hipoglikemije (3,4).

## FARMACEUTSKA SKRB O PACIJENTIMA SA ŠEĆERNOM BOLESTI

Skrb o bolesnicima s dijabetesom započinje pravilnom edukacijom o bolesti,  
rizicima njezina neprimjerenog liječenja, rizičnim čimbenicima koji mogu pogoršati  
ili ubrzati napredovanje bolesti, kao i o načinima liječenja. Samo educiran bolesnik  
može preuzeti brigu o vlastitom zdravlju i aktivno sudjelovati u procesu liječenja. Već  
u toj početnoj fazi ključna je uloga ljekarnika, pored liječnika specijalista i liječnika  
opće prakse. Tijekom cijelog procesa liječenja potrebno je poticati bolesnika na pro-  
vođenje nefarmakoloških mjera, poput pravilne i prilagođene prehrane, primjerene  
tjelesne aktivnosti, prestanku pušenja i drugo.

Pravilna prehrana podrazumijeva odgovarajući broj obroka koji ovise o terapiji  
bolesnika. Osoba na terapiji oralnim hipoglikemicima može imati do 5 obroka (3 glavna  
+ 2 međuobroka) dnevno, dok osoba koja prima predmiješane inzulinske analoge (2

ili 3 doze) ili bazal-bolusnu inzulinsku terapiju treba samo 3 obroka dnevno (bez međuobroka). Za uspješnu kontrolu bolesti potreban je i pravilan unos nutrijenata: ugljikohidrata 45–60 % energijskog unosa, masti do 35 %, a bjelancevina 12–20 % ili 0,8–1,0 g/kg tjelesne mase (22). Kod bolesnika sa šećernom bolesti nije preporučena redovita nadoknada vitamina jer se pretpostavlja da se adekvatnom prehranom unesu dovoljne količine vitamina i minerala potrebnih organizmu.

Tjelovježba bolesnika sa šećernom bolesti povećava osjetljivost stanica na inzulin, smanjuje razinu glukoze u krvi (GUK) i omogućava ulazak glukoze u mišićne stanice te popravljajući funkciju cirkulacije. Klinički je dokazano da su umjerena do visoka razina fizičke aktivnosti i kardiorespiracijska sposobnost povezane s redukcijom morbiditeta i mortaliteta u muškaraca i žena s tipom 1 i s tipom 2 šećerne bolesti. Preporučena tjelovježba iznosi 150 minuta/tjedno srednjeg do snažnog intenziteta aerobnih vježbi, raspoređenih u najmanje tri dana tjedno (22).

Ovisno o tipu bolesti, nefarmakološke mjere mogu biti dostatne, međutim ako se njihovim provođenjem ne postignu željeni rezultati, započinje se s već opisanim farmakološkim liječenjem. Uloga farmaceuta u farmakološkom liječenju je također velika. Pacijenti koji boluju od dijabetesa prolaze detaljne edukacije o načinu primjene terapije kod liječnika specijalista i svojih liječnika opće prakse. No, farmaceuti su dio zdravstvenog tima koji su pacijentu uvijek dostupni te je do njihovog savjeta o pravilnoj primjeni terapije, mogućim nuspojavama i kontraindikacijama najjednostavnije doći. Također je potrebno uzeti u obzir holistički pristup u liječenju pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2. Naime, šećerna bolest najčešće se pojavljuje udružena s hipertenzijom i poremećajem lipida, koje je također potrebno liječiti lijekovima. Osim pružanja uputa o pravilnoj primjeni terapije, farmaceut se o svom pacijentu može i treba stalno brinuti, pratiti tijek terapije i kretanje koncentracije glukoze u krvi te ga stalno poticati na daljnje provođenje nefarmakoloških mjera, posebice na kontroliranu prehranu i svakodnevnu fizičku aktivnost. Upravo ovakvim koordiniranim djelovanjem svih zdravstvenih djelatnika s farmaceutom u središtu moguće je pružiti kvalitetnu skrb pacijentima koji boluju od šećerne bolesti te spriječiti moguće teške nuspojave.

## Diabetes – the 21st century disease

by I. Đurović, M. Poljak, M. Posavčević, F. Sršen, T. Vidović and M. Sertić

### Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body cannot effectively use the insulin it has produced. There are three main types of diabetes mellitus. Type 1 results from the

body's inability to produce insulin. It usually develops in childhood and adolescence, and the patients require lifelong insulin injections or insulin pumps. Type 2 is the result of body cells' resistance to insulin and accounts for 90 % of all diabetic cases in the world. It usually develops in adulthood and is related to the way of life, i.e., obesity, unhealthy diets, and lack of physical activity. Treatment of type 2 diabetes starts with lifestyle changes, healthy diets, more physical activity and weight loss. If non-medicamental treatments fail to produce efficient results, patients have to use oral medications or even insulin injections. The third main form is gestational diabetes, which occurs in pregnant women. If not treated successfully, hyperglycemia leads to severe damage of numerous body systems. Major long-term complications involve damage to blood vessels and capillaries, which can lead to the development of diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy.

Diabetes treatment begins with patient education about proper nutrition, the importance of daily physical activity and therapeutic education. Already at this early stage, the role of the pharmacist, in addition to medical specialists and general practitioners, is essential. Unfortunately, less than 50 % of patients comply with the basic principles of treatment, and only 25 % of people with type 2 diabetes achieve good control of the disease. If non-pharmacological measures do not give the desired results, pharmacological treatment has to be started. Pharmacological treatment includes several groups of oral antihyperglycemic agents, described in this article. Types of insulin are also addressed as well as the way of their administration, including insulin pump systems. Blood glucose monitoring system principles are discussed as well.

The pharmacist, as the person most accessible to the patients, plays the key role in the diabetic patient care. In addition to providing guidance on the proper application of the therapy, follow the course of therapy, the pharmacist can and should permanently encourage the patient to continue the implementation of non-pharmacological measures, especially the controlled diet and daily physical activity. It is precisely this kind of coordinated action by all health care professionals, with the pharmacist at the center, that can provide quality care to patients with diabetes and prevent possible serious side effects.

1. World Health Statistics 2013, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82058/1/WHO\\_HIS\\_HSI\\_13.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82058/1/WHO_HIS_HSI_13.1_eng.pdf), datum pristupa 05.12.2013.
2. Boras J, Ljubičić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. *Medix*. 2009; 80/81:136–142.
3. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
4. Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5. ed, London: Churchill Livingstone, 2012.
5. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/genetics-of-diabetes.html>, datum pristupa 06.12.2013.



6. Balen A. Farmaceutska skrb u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2013.
7. Pereira PF, De Cassia Alfenas R, Araujo RMA. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr.* 2014; 90:7–15.
8. <http://www.dijabetes.hr/dijabetes/gestacijski-dijabetes>, datum pristupa 04.12.2013.
9. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatological manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrin Metab Clin.* 2013; 42:869–898.
10. Glucose tolerance test, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003466.htm>, datum pristupa 06.12.2013.
11. <http://www.diabetes.co.uk/type3-diabetes.html>, datum pristupa 09.12.2013.
12. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina. 5. Izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada, 1991.
13. Vaše oči i dijabetes, [www.diabetes.org.uk](http://www.diabetes.org.uk), datum pristupa 08.12.2013.
14. Dijabetička retinopatija – Smjernice za liječnike primarne zdravstvene zaštite, <http://www.medri.hr/katedre/Oftalmologija/assets/Loncarek%20i%20Benko%20-%20Bro-sura%20o%20DR.pdf>, datum pristupa 07.12.2013.
15. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix.* 2009; 80/81:82–88.
16. Kozar J, Šimundić A-M, Nikolac N, Žirović M, Topić E. Procjena uređaja za samoodređivanje glukoze Accu Chek Compact Plus. *Biochem Medica.* 2008; 18:361–367.
17. Wang J. Electrochemical Glucose Biosensors. *Chem Rev.* 2008; 108:814–825.
18. <http://www.oktal-pharma.hr/hr/zastupstva/proizvod/269/>, datum pristupa 20.01.2014.
19. Piljac A, Metelko Ž. Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. *Medix.* 2009; 80/81:116–121.
20. <http://www.oktal-pharma.hr/hr/zastupstva/proizvod/261/>, datum pristupa 13.01.2014.
21. [http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis\\_lijekova](http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova), datum pristupa 30.11.2013.
22. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M, Radman M, Duvnjak L, Jurišić-Eržen D, Božikov V, Matić T, Zjačić-Rotkvić V, Crnčević-Orlić Ž, Krnić M, Metelko Ž. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix.* 2011; XVII, Suppl 2: 8–34.

*Primljeno: 5. veljače 2014.*