

# Prevenција i liječenje šećerne bolesti tip 2 u obiteljskoj medicini

---

Tičić, Jure

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:554296>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jure Tičić

PREVENCIJA I LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

U Rijeci, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jure Tičić

PREVENCIJA I LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

U Rijeci, 2022.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Aleksandar Ljubotina

Diplomski rad ocijenjen je dana 30.06.2022 u/na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pod povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Branislava Popović (Predsjednica povjerenstva)

2. Prof. dr. sc. Ines Diminić Lisica

3. Doc. dr. sc. Tatjana Čulina

Rad sadrži 50 stranica, 2 tablice i 69 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli pri izradi ovog rada svojim savjetima, preporukama i ostalim ne tako beznačajnim sitnicama, a posebno mom mentoru doc. dr. sc Aleksandru Ljubotini. Posebna zahvala mojoj obitelji na njihovom velikom odricanju i potpori za vrijeme trajanja studija.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1 EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.2 BIOPSIHOSOCIJALNI MODEL.....	2
1.3 ETIOPATOGENEZA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	3
1.4 FAKTORI RIZIKA.....	4
1.5    KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK .....	5
2 SVRHA RADA.....	6
3 PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	6
3.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE.....	6
3.1.1 ORALNI HIPOGLIKEMICIC I OSTALI NEINZULNISKI LIJEKOVI .....	6
3.1.3 INHIBITORI $\alpha$ - GLUKOZIDAZE.....	8
3.1.4 SGLT-2 INHIBITORI (inhibitori kontraspporta natrija i glukoze 2) .....	8
3.1.5 TIAZOLIDINDONI.....	9
3.1.6 DERIVATI SULFONILUREJE .....	9
3.1.7 MEGLITINIDI .....	10
3.1.8 INHIBITORI DIPEPTIDIL PEPTIDAZE 4 (DPP-4) DPP- 4 INHIBITORI .....	10
3.1.9 AGONISTI GLP-1 RECEPTORA (GLP-1 AGONISTI).....	11
3.1.10 INZULIN.....	12
3.2 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	13
3.2.1 PREHRANA .....	13
3.2.2 TJELESNA AKTIVNOST .....	14
3.2.3 PUŠENJE.....	15
3.2.4 SAMOKONTROLA.....	16
3.2.5 EDUKACIJA.....	17
3.3. KOMORBIDITETI RELEVANTNI ZA ODABIR TERAPIJE .....	17
3.3.1 KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST (KBB) .....	17
3.3.2 ATEROSKLEROTSKA KARDIOVASKULARNA BOLEST I ZATAJIVANJE SRCA.....	18
3.3.3 CEREBROVASKULARNE BOLESTI .....	20
3.3.4 PRETILOST.....	20
3.3.5 DISLIPIDEMIJA.....	21
3.3.6 HIPERTENZIJA .....	21
3.3.7 DEPRESIJA .....	22
3.3.8 RIZIK OD HIPOGLIKEMIJE.....	22
3.4 CILJEVI LIJEČENJA.....	22
3.4.1 FARAMAKOLOŠKA KONTROLA GLIKEMIJA .....	23

3.5 PRAĆENJE BOLESTI .....	27
3.6 KOMPLIKACIJE .....	29
3.6.1 AKUTNE KOMPLIKACIJE .....	29
3.6.2 DIJABETIČKA KETOACIDOZA (DKA) i HIPERGLIKEMIJSKO HIPEROSMOLARNO STANJE (HHS) .....	29
3.6.3 HIPOGLIKEMIJA.....	30
3.7 ADHERENCIJA .....	31
3.8 PRIMARNA PREVENCIJA .....	32
3.9 SEKUNDARANA PREVENCIJA .....	32
3.10 TERCIJARNA PREVENCIJA.....	34
3.10.1 MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI.....	34
3.10.2 BOLEST PERIFERNIH VENA (PAB).....	34
3.10.3 DIJABETIČKO STOPALO (stopalo).....	35
3.10.4 MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE .....	36
3.10.5 DIJABETIČKA NEUROPATIJA.....	36
3.10.6 DIJABETIČKA NEFROPATIJA (DN).....	36
3.10.7 DIJABETIČKA NEUROPATIJA.....	37
3.11 KVARTERNA PREVENCIJA.....	38
4. RASPRAVA.....	39
5. ZAKLJUČAK.....	42
6. SAŽETAK.....	43
7. SUMMARY .....	44
8. LITERATURA:.....	45
9. ŽIVOTOPIS.....	50

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AACE- (eng. American Association of Clinical Endocrinologist) Američka asocijacija kliničkih endokrinologa

ADA- (eng. American diabetes association) Američko društvo za dijabetes AKVB- aterosklerotska kardiovaskularna bolest

AHA- (eng. American Hypertension Association) Američko društvo za hipertenziju

ACA- (eng. American College of Cardiology) Američki kardiološki koledž

ABPI- (ankle-brachial pressure indeks) gležanjnski indeks

DKA- Dijabetička ketoacidoza

DPP-4 inhibitori (eng. Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4) Inhibitori dipeptidil peptidaze 4

EASD- (eng. European Centre of Disease Prevention and Control) Europsko udruženje za proučavanje dijabetesa

eGFR (eng. Estimated glomerular filtration rate) Procjenjena stopa glomerularne filtracije

FINDRISC- (eng. Finnish Diabetes Risk Score) Upitnik za samo procijenu

GUPnt- glukoza u plazmi natašte

GUP-PP- glukoza u plazmi postprandijalno

GLP-1 R (eng. Glucagon like peptid-1 receptor) Agonist GLP-1 receptora

GI- glikemijski indeks

HbA1c- glikolizirani hemoglobin

HHS- Hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje

ITM- Idealna tjelesna težina

KVB- kardiovaskularne bolesti

KBB- kronična bubrežna bolest

LOM- liječnik obiteljske medicine

MDRD (eng. Modification in Diet in Renal Disease) Jednadžba za procjenu glomerularne filtracije

NAFLD (eng. Non- alcoholic fatty liver disease) Nealkoholna masna bolest jetre

NPH (eng. Neutral Protamine Hagedorn insulin) Srednje dugo djelujući NPH inzulin

OGTT- oralni test tolerancije glukoze

PAD (eng. Peripheral arterial disease) Periferna arterijska bolest

SES- Socioekonomski status



SGTL-2 inhibitori (eng. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors) Inhibitori kontransporta natrija i glukoze 2.

ŠB- Šećerna bolest

ŠBT2- Šećerna bolest tip 2

# 1. UVOD

Šećerna bolest je kronična metabolička bolest u kojoj uz poremećaj metabolizma ugljikohidrata postoji istovremeno i poremećaj metabolizma masti i proteina, što dovodi do povišenja koncentracije glukoze u krvi. Hiperglikemija može nastati zbog inzulinske rezistencije, apsolutnog ili relativnog manjka inzulina te prekomjernog djelovanja hormona sa suprotnim učinkom od inzulina (1). Šećerna bolest se klasificira u 4 osnovna oblika. Tip 1 šećerne bolesti na koju otpada oko 5-10% bolesnika s šećernom bolešću koji se prije nazivao juvenilni ili o inzulinu ovisan dijabetes. Tip 2 šećerne bolesti je neovisni ili adultni oblik, čini oko 90-95% oboljelih od šećerne bolesti. U skupini ostalih tipova se nalaze drugi specifični tipovi šećerne bolesti koji su svrstani prema etiologiji koji ih uzrokuje. Gestacijski dijabetes označava pojavu netolerancije glukoze koja se dijagnosticira za vrijeme trudnoće (2). Glavno obilježje ŠBT2 je hiperglikemija koja nastaje zbog poremećaja funkcije i postupnog zatajivanja Beta stanica u pankreasu te povećane inzulinske rezistencije koja zahvaća ciljne organe. Od ŠBT2 najviše oboljevaju osobe s prekomjernom tjelesnom težinom, sjedilačkim načinom života i nepravilnom, neuravnoteženom prehranom. Šećernu bolest treba prevenirati i pravovremeno otkriti prevencijom i probirom (3). Probirom bolesnika na ŠBT2 se nastoji ih se otkriti u stanju predijabetesa, koje se može pravovremenim zdravstvenim intervencijama i promjenama životnih navika spriječiti ili usporiti nastanak šećerne bolesti. Liječenjem nastojimo regulirati glikemiju, liječiti popratne komorbiditete te u bolesnika prevenirati ili odgoditi komplikacije šećerne bolesti kako bi održali kvalitetu života.

## 1.1 EPIDEMIOLOGIJA

U svijetu živi 537 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina s dijabetesom prema procijeni IDF-a. Predviđa se da će taj broj porasti na 643 milijuna do 2030. godine, a do 2045. godine predviđa se porast do čak 783 milijuna. ŠB je kronična metabolička bolest koja uzrokuje veliki postotak mortaliteta i morbiditeta. Od ŠB umrlo je u 2021.g više od 6,7 milijuna osoba

(4). Iz godine u godinu učestalost i prevalencija ŠBT2 i dalje raste. Osobe u dobi od 40 do 60 godina imaju najveći rizik od razvoja ŠBT2. U osoba sa šećernom bolesti do 75 godine života procijenjen je gubitak od 8,5 godina života zbog bolesti (5). U Europi ukupan broj oboljelih od dijabetesa je 61 milijun i očekuje se da će do 2030. godine doći broj od 67 milijuna, a do 2045. godine čak 69 milijuna. Procijenjena prevalencija IDF-a za šećernu bolest u dobnoj skupini 20 do 79 godina starosti u svijetu za 2021. godinu iznosila je 10.5%, Europi 9.2% i u Hrvatskoj 7 % (6,7). U 2020. godina šećerna bolest u Hrvatskoj je treći uzrok smrti sa udjelom od 8.2% (4.697 umrlih) iza ishemične bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti (8). Kronične komplikacije ŠB su glavni uzrok smrtnosti u oboljelih i invaliditeta. Dijabetičko stopalo je najčešći uzrok netraumatskih amputacija nogu, dijabetička nefropatija uz hipertenziju je najznačajniji uzrok kroničnog bubrežnog zatajivanja, a dijabetička retinopatija je značajan uzrok sljepoće (9). Prema podacima nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab u Hrvatsko je u 2021. bilo evidentirano 327.785 osoba sa šećernom bolešću. U 2021. godini imamo 45.532 novooboljela, od kojih 41.154 otpada na ŠBT2 (4).

## 1.2 BIOPSIHOSOCIJALNI MODEL

Engelov biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja govori nam o interakciji bioloških, psiholoških i socijalnih faktora koji kreiraju mentalno i tjelesno stanje osobe. ŠB nastaje interakcijom biološki faktora (genetska predispozicija, inzulinska rezistencija), psihološki faktori (stres, depresija) i socijalnih faktora (socioekonomski status, obiteljske veze i socijalna potpora). Najvažniji biološki čimbenik za nastanak ŠB je inzulinska rezistencija koja je u 40-70% slučajeva genetski predisponirana. Genetski čimbenici određuju razvoj pretilosti i ŠBTT2, na čiju ekspresiju utječu sjedilački način života, prekomjerna tjelesna težina i kalorična prehrana s velikim glikemijskim indeksom. Pretilost je glavni rizični čimbenik za nastanak dijabetesa, pogotovo visceralni oblik pretilost kao dio metaboličkog sindroma. Inzulinska rezistencija i iscrpljenost  $\beta$ -stanica dovode do poremećaja u toleranciji glukoze, uzrokujući

razvoj ŠBT2 (10,11). Hans Selye je opisao opći sindrom prilagodbe u tri faze koje tijelo prolazi kad je pod stresom. Opći sindrom prilagodbe čine faza anksioznosti, faza otpora i faza iscrpljenosti u kojoj dugotrajni stres uzrokuje umor, anksioznost i depresiju, slabljenje imunološkog sustava. Posljedica djelovanje stresa su psihički, socijalni, tjelesni znakovi. U psihološke znakove spadaju nisko samopoštovanje, loša koncentracija, tjeskoba, depresija, pretjerana zabrinutost, razdražljivost, uznemirenost i osjećaj usamljenosti, u socijalne znakove spada socijalna izolacija i stresni uvjeti rada, a u tjelesne spadaju glavobolja, nesanica, vrtoglavica, bol u prsima i itd. Odrasle osobe s depresijom imaju za 37% povećani rizik od razvoja ŠBT2. Čini se da je veza između dijabetesa i depresije dvosmjerna. Dijabetes dovodi do razvoja depresije i depresija pogoršava kontrolu dijabetesa. Depresija uzrokuje smanje fizičke aktivnosti, osjećaj bespomoćnosti, unos kalorične prehrane i smanjenu brigu o sebi (12,13). Niski socioekonomski status (SES) povisuje rizik od nastanka dijabetesa. Niski SES u djetinjstvu može imati ozbiljne posljedice za dugoročno zdravlje usprkos promjeni SES-a na bolje u odrasloj dobi. Povišen je rizik od komplikacija: amputacija, kardiovaskularnih bolesti, retinopatije i kroničnog bubrežnog zatajivanja što značajno smanjuje kvalitetu života (14). Bolesniku je potrebna prilagodba i podrška članova obitelji. Liječnici moraju razumjeti dinamiku bolesnikove obitelji i uključiti članove obitelji u edukaciju o ŠB kako bi aktivno sudjelovali u skrbi za bolesnika (15).

### 1.3 ETIOPATOGENEZA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

ŠBT2 uzrokovana je kombinacijom genetskih i okolišnih faktora koji uzrokuju poremećaje lučenje inzulina i inzulinsku rezistenciju. Genetska predispozicija igra važnu ulogu u riziku od razvoja ŠBT2. Rizik za pojavu bolesti u djece s pozitivnom anamnezom jednog roditelja s ŠBT2 iznosi 40%, a u oba roditelja gotovo 70%. Razina konkordantnosti u jednojajčanih blizanaca je oko 70%, a u višejajčanih blizanaca između 30-40%. Mnogi okolišni faktori kao pretilost, prehrana, sjedilački način života i dob izazivaju upalni odgovor u

organizmu koji dovodi do inzulinske rezistencije (1,3). Rana disfunkcija beta-stanica utječe na prvu fazu lučenja inzulina, što se očituje postprandijalnom hiperglikemijom. Kasnije u drugoj fazi bolesti, otpuštanje novosintetiziranog inzulina je poremećeno, taj se učinak može izokrenuti djelomično u nekih bolesnika, uspostavljanjem stroge kontrole glikemije. Ovaj sekundarni fenomen, nazvan desenzibilizacija ili glukotoksičnost beta-stanica, rezultat je paradoksalnog inhibitornog učinka glukoze na oslobađanje inzulina i može se pripisati nakupljanju glikogena unutar beta-stanice zbog trajne hiperglikemije. Tijekom dugog vremenskog razdoblja, vjerojatno nekoliko godina, lučenje inzulina postupno opada, vjerojatno kao rezultat intersticijalnog nakupljanja amiloida i smanjenog broja beta stanica (16). Inzulinska rezistencija nastaje zbog neadekvatne reakcije perifernog tkiva na inzulin, što rezultira smanjenim unosom glukoze u mišiće, smanjenom glikolizom, oksidacijom masnih kiselina i inhibicijom glukoneogeneze u jetri. Rizik je povećan u osoba s abdominalnom pretilošću. Postoji nekoliko mehanizama pomoću kojih pretilost dovodi do inzulinske rezistencije. Osobe koje imaju indeks tjelesne mase >30 imaju veću količinu neesterificiranih masnih kiselina, koje narušavaju metabolizam glukoze u stanicama jetre. Masno tkivo je endokrini organ, luči adipokine te stimulira osjetljivost tkiva na inzulin i oksidaciju masnih kiselina u jetri i skeletnim mišićima. U pretilih osoba njihova je razina smanjena. Masno tkivo luči brojne protupalne citokine koji uzrokuju inzulinsku rezistenciju (17).

#### 1.4 FAKTORI RIZIKA

Faktori rizika za razvoj ŠB su: pozitivna obiteljska anamneza, rasa/etnička pripadnost, tjelesna neaktivnost, prethodni gestacijski dijabetes, HDL kolesterol ispod 0.9 mmol/L ili trigliceridima iznad 2.82 mmol/L, osobe s prekomjernom tjelesnom težinom, sindrom policističnih jajnika ili crna akantoza, hipertenzija ili kardiovaskularna bolest, prethodno utvrđena poremećena glukoza natašte (IFG), poremećena tolerancija glukoze (IGT), HbA1c 5.7-6.4% (18).

## 1.5 KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Simptomi dijabetesa tipa 2 obično se javljaju postepeno i prođe dosta vremena prije postavljanja dijagnoze bolesti. Zbog toga mnogi ljudi zanemaruju simptome bolesti i često pretpostavljaju da su postojeći znakovi obilježja drugih stanja, poput starenja ili prekomjernog rada. U vrijeme dijagnosticiranja bolesti mogu biti prisutne komplikacije ŠB ili se dijagnozom kasnih komplikacija dijagnosticira osnovna bolest. U većini slučajeva dijagnoza dijabetesa je jednostavna jer bolesnici često imaju tipične simptome povišenog šećera u krvi: poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne težine. Međutim, ako su prisutni u subkliničkom obliku, ovi simptomi mogu ostati neprimijećeni. Stoga na dijagnozu ŠB treba posumnjati kod: ponavljajuće infekcije kože, balanitisa, svrbeža genitalija, inkontinencije urina, učestalog mokrenje noću, mokrenja u krevet u djece, periferne vaskularne bolesti, ulkusi stopala, koronarna bolest srca i cerebrovaskularnog infarkta, periferne neuropatije, erektilne disfunkcije, letargije, zamagljenog vida, rana koje ne zacjeljuju i polifagije (19,20). Dijagnostički algoritam obuhvaća obiteljsku i osobnu anamnezu, mjerenje glukoze u krvi, OGTT te klinički pregled. Obiteljskom anamnezom želimo ispitati postojanje šećerne bolesti, dislipidemije, hipertenzije te KVB u užoj i široj obitelji. U osobnoj anamnezi treba ispitati postojanje simptoma ŠB koji su prethodno spomenuti u odjeljku klinička slika. Treba provjeriti postojanje simptoma drugih bolesti, a posebice simptome komplikacija šećerne bolesti u vidu kardiovaskularnih i neuroloških simptoma npr. gubitak osjeta u nogama i trnjenje. U osobnoj anamnezi treba obratiti pozornost i na lijekove koji mogu poremetiti metabolizam glukoze posebice kortikosteroidi i antipsihotici. U žena koje su rodile važno je znati podatke o porođajnoj težini djeteta i prisustvo gestacijskog dijabetesa. Ispitujemo bolesnikove navike, posebice prehrane navike, pušenje, alkohol, bavljenje fizičkom aktivnošću i kvaliteti sna. Potrebno je saznati kakva je bolesnikova socijalna situacija tj s kim živi i kakvi su odnosi u zajednici i podaci o radnom mjestu (15). U laboratorijskom nalazu treba odrediti glukozu u plazmi natašte (GUPnt) nakon gladovanja od najmanje 8 sati, HbA1C i OGTT. Za postavljanje dijagnoze dijabetesa dovoljno je jedno mjerenje glikemije

GUPnt  $\geq 7$  mmol/u, vrijednost glikemije nakon OGTT je  $\geq 11,1$  mmol/l i nasumce izmjerena vrijednost glukoze u plazmi postprandijalno (GUP-PP) od  $\geq 11,1$  mmol/l tokom dana u uz prisutnost kliničkih znakova ŠB. HbA1c je biokemijski pokazatelj koji reflektira srednju koncentraciju glukoze u krvi, u prethodna 2-3 mjeseca. Vrijednost HbA1C  $\geq 6.5$  upućuju na ŠB. Ako nisu prisutni tipični simptomi bolesti, za potvrdu dijagnoze potrebno je imati dva patološka nalaza glikemije iz istog ili iz odvojenih uzoraka krvi (5,20,21). Predijabetes je stanje koje traje oko 8-12 godina prije nastanka dijabetes. U tom periodu promjenom životnih navika može djelovati na rizične čimbenike da bi spriječili ili odgodili nastanak bolesti. Predijabetes se manifestira hiperglikemijom bez dijagnostičkih kriterija za ŠB. U razdoblju predijabetesa razvijaju se makrovaskularne komplikacije i stoga se nerijetko dijabetes otkrije kada se istražuju uzroci nastanka infarkta miokarda ili moždanog infarkta zbog kojih bolesnik dospje u bolnicu. Kriteriji za predijabetes su: GUP-nt od 5,6 do 6,9 mmol/l, koncentracija glukoze u plazmi nakon obavljenog OGTT-a od 7,8 do 11,1 mmol/l i HbA1c od 5,7 do 6,4% (koji nije dovoljno specifičan sam za sebe) (21).

## **2 SVRHA RADA**

Svrha ovog rada jeste prikazati načine liječenja i prevencije ŠB u sklopu obiteljske medicine. ŠB je veliki javnozdravstveni problem, liječnik obiteljske medicine mora rano prepoznati i otkriti simptome bolesti, provoditi liječenje i djelovati na prevenciju kasnijih komplikacije bolesti.

## **3 PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

U liječenju i prevenciji ŠB se koristimo kombinacijom nefarmakoloških i farmakoloških mjera.

### **3.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

#### **3.1.1 ORALNI HIPOGLIKEMIC I OSTALI NEINZULNISKI LIJEKOVI**

U liječenju ŠBT2 koristimo lijekove koji se mogu podijeliti u 3 skupine: ne  $\beta$ - citotropne lijekove,  $\beta$  citotropne i inzulinske pripravke. U skupinu  $\beta$  citotropnih lijekova spadaju agonisti GLP-1 receptora, DPP-4 inhibitori, derivati sulfonilureje i meglatinidi koji stimuliraju  $\beta$  stanice gušterače na lučenje inzulina. Skupina ne  $\beta$  citotropnih lijekova hipoglikemijski učinak ostvaruje drugim mehanizmima, skupinu čine bigvanidi, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, SGLT-2 inhibitori i tiazolidindion (23).

### 3.1.2 BIGVANIDI

Predstavnik skupine bigvanida je metformin. Prema smjernicama je prvi lijek koji se uvodi u terapiju u pretilih bolesnika i zlatni standard uz promjene životnog stila (23). Mehanizam djelovanja temelji se na smanjenju proizvodnju glukoze inhibicijom glukoneogeneze u jetri, a u perifernim tkivima povećava iskorištavanje glukoze posredovano inzulinom. Ima antilipolitički učinak čime dovodi do snižavanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi (23,24). Može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima i inzulinom. Terapijski učinak ovisi o dozi. U dozi od 2000 mg/dan ima najznačajniju djelotvornost u snižavanju vrijednosti HbA1c. U pretilih osoba dovodi do umjerenog gubitka tjelesne težine. Preporučuje se navečer uz večeru započeti s dozom od 500mg, a može se dodati još 500mg uz doručak ovisno o vrijednostima glikemije i podnošenja lijeka (23,24,25). Najčešće nuspojave su gastrointestinalne tegobe povraćanja, mučnine, gubitak teka, nadutost, metalni okus u ustima i proljev. U svega 5% bolesnika one dovode do prekida terapije, u većine bolesnika su prolaznog karaktera. Dugotrajna terapija dovodi do malapsorpcije vitamina B12 te uzrokuje makrocitnu anemiju. Laktična acidoza se javlja rijetko (23,25). U teškom oštećenju funkcije bubrega  $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) je apsolutno kontraindicirana primjena, pri vrijednosti eGFR  $30 - 59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  treba korigirati dozu i pratiti bubrežnu funkciju. Kontraindicirana je



primjena u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, alkoholizmu i jetrenoj insuficijenciji (23,24,25).

### 3.1.3 INHIBITORI $\alpha$ - GLUKOZIDAZE

Glavni predstavnik je akarboza. Mehanizam djelovanje kompetitivno inhibiranje enzima  $\alpha$  amilazu i  $\alpha$  glukozidazu u tankom crijevu, čime usporava apsorpciju ugljikohidrata, te smanjuje postprandijalnu hiperglikemiju. Korisiti se u monoterapiji u pacijenta koji ne toleriraju uzimanje metformina ili imaju kontraindikaciju za metformin ili neki drugi hipoglikemik. U kombinaciji se može koristiti sa svakim drugim hipoglikemikom kao i inzulinom. Od nuspojava se javljaju nadutost, proljev, bol u trbuhu i povećanje serumskih transaminaza. Kontraindicirani su kod ciroze jetre, upalna bolest crijeva, dijabetička ketoacidoza, teška bubrežna insuficijencija, trudnice, dojilje i mlađi od 18 godina (25,26,27).

### 3.1.4 SGLT-2 INHIBITORI (inhibitori kontrasporta natrija i glukoze 2)

Predstavnici su empagliflozin, dapagliflozin i kanagliflozin. SGLT-2 inhibitori djeluju tako da inhibiraju suprijenosnik natrija i glukoze 2 u proksimalnim tubulima bubrega, što uvjetuje povećano izlučivanje glukoze u urinu za oko 60 do 80g dnevno i smanjuje hiperglikemiju. Izlučivanje 60-80 g viška glukoze odgovara gubitku od 240-320 kcal energije pridonoseći gubitku težine (28). Gubitak težine poboljšava inzulinsku rezistenciju, metaboličke pokazatelje kao što su profil lipida, razinu mokraćne kiseline u serumu i krvni tlak. Primjenjuju se kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim hipoglikemicima i inzulinom. Treba biti oprezan pri korištenju u kombinacijama s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima, te treba smanjiti njihove doze kako bi se spriječila hipoglikemija (29,30,31). Od nuspojava su učestale su infekcije mokraćnog sustava, polakisurija, dijabetička ketoacidoza, ortostatska hipotenzija, akutno bubrežno zatajenje, euglikemijska ketoacidoza i amputacije donjih ekstremiteta i prijelomi su povezani isključivo s kanagliflozinom. Dapagliflozin je povezan s nižom stopom raka mokraćnog mjehura i karcinom dojke. Apsolutna kontraindikacija za cijelu grupu je eGFR <

30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> za empagliflozin, dapagliflozin i kanagliflozin. SGLT2 inhibitori potiču izlučivanje natrija i glukoze u urinu, što uzrokuje osmotsku diurezu i sniženje krvnog tlaka, dovodeći do smanjenja volumnog opterećenja te predopterećenja i zaopterećenja srca, što ima povoljne učinke na srčano remodeliranje. U bubregu dovodi do smanjena intraglomerularnog tlaka čime se usporava pad brzine glomerularne filtracije (23,29).

### 3.1.5 TIAZOLIDINDONI

Predstavnik je pioglitazon, koji ima kombinirani mehanizam djelovanja. Mehanizam djelovanja ostvaruje tako da aktivira nuklearni transkripcijski čimbenik (eng. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* -PPAR- $\gamma$ ) koji povećava osjetljivost na inzulin i posljedično periferno preuzimanje glukoze te povećava razinu adiponektina koji luči masno tkivo, što povećava broj adipocita osjetljivih na inzulin i potiče oksidaciju masnih kiselina (23,25). Može se primjenjivati kao monoterapija kod netolerancije ili kontraindikacije s metforminom, kao dvojna terapija s metforminom ili sulfonilurejom. Trojna terapija se koristi u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i lošom regulacijom glikemije. Kombinacija s inzulinom se može koristiti kod loše regulacije glikemije. Početna terapija je od 15-30mg dnevno uz postupno titiranje do maksimalno 45 mg na dan (23,25). Prije uvođenja pioglitazona treba provjeriti jetrene pokazatelje i povremeno ih tokom liječenja kontrolirati. Nuspojave su edemi, porast tjelesne mase, makularni edem, anemije, fraktura kostiju u žena i kongestivno zatajenje srca. Kontraindikacije za propisivanje su: bolesti jetre, kongestivno zatajenje srca, dijabetička ketoacidoza, karcinom mokraćnog mjehura i makroskopska hematurija nepoznatog uzroka (23,25).

### 3.1.6 DERIVATI SULFONILUREJE

Danas se dominantno koriste predstavnici druge generacije derivata sulfonilureje, to su glibenklamid, glipizid, glimepirid i gliklazid. Učinak ostvaruju stimulacijom  $\beta$ -stanica na

lučenje inzulina neovisno o glukozi. Vežu se na svoje receptore na  $\beta$ -stanicama i blokiraju kalijeve kanale ovisne o ATP-u što uzrokuje depolarizaciju  $\beta$ -stanica i otvaranje kalcijevih kanala te posljedični ulazak kalcija u stanicu i lučenje inzulina. Da bi ovi lijekovi djelovali potrebna je barem djelomična očuvana funkcija  $\beta$ -stanica za produkciju inzulina (25,27). Mogu se koristiti kao monoterapija u slučajevima kontraindikacija ili nepodnošenja terapije metforminom. U drugoj liniji se koriste kao dodatak metforminu ili u kombinaciji s inhibitorima  $\alpha$ -glukozidaze, glitazona, GLP-1 analoga i inzulina. Od nuspojava najznačajnija je hipoglikemija koja se najrjeđe javlja uz primjenu gliklazida, najčešće primjenom glibenklamida, zatim porast tjelesne mase, od gastrointestinalnih nuspojava mučnina i anoreksija. Kontraindikacije su preosjetljivost na derivate lijeka ili sulfonamida, dijabetes melitus tipa 1 i dijabetička ketoacidoza (23,25,27,32).

### 3.1.7 MEGLITINIDI

Predstavnici su repaglinid i nateglinid. Djeluju tako da se vežu na receptor na  $\beta$ -stanicama gušterače, slično derivatima sulfonilureje tako što reguliraju kalijeve kanale ovisne o ATP-u i stimuliraju sekreciju inzulina. Glinidi se mogu koristiti kao dodatna terapija u bolesnika koji ne postižu ciljnu glikemiju s metforminom, osobito ako su derivati sulfoniluree kontraindicirani ili ako preferencije pacijenata ograničavaju upotrebu inzulina ili drugih lijekova. Nuspojave su hipoglikemija, povećanje tjelesne težine i gastrointestinalne smetnje. Kontraindikacije su metabolička acidoza, šećerna bolest tip 1, repaglinid se ne smije kombinirati s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2C8 (23,25,27).

### 3.1.8 INHIBITORI DIPEPTIDIL PEPTIDAZE 4 (DPP-4) DPP-4 INHIBITORI

Najznačajniji predstavnici su sitagliptin, vidagliptin, linagliptin, saksogliptin i alogliptin. DPP-4 inhibitori inhibiraju enzim DPP-4, između ostalog, deaktiviraju i inzulotropni polipeptid ovisan o glukozi (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* GIP) i peptid sličan glukagonu 1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) (27). Na kontrolu glukoze utječu kroz

razne učinke, poput smanjenog oslobađanja glukagona i povećanog oslobađanja inzulina ovisnog o glukozi, te smanjenog pražnjenja želuca i povećanja sitosti. Mogu se koristiti kao monoterapija, zatim u kombinacijama s drugim hipoglikemicima i inzulinom. Nuspojave su gastrointestinalne smetnje kao mučnina, povraćanje i abdominalne boli, infekcije mokraćnog sustava i nazofaringitis (23, 25,34). Kontraindikacije: dozu saksagliptina treba prilagoditi ako je eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> u dozi od 2,5mg jednom dnevno. Sitagliptin se daje u dozi od 25 mg dnevno ako je eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i kontraindiciran je u bolesnika na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi. Linagliptin ne treba prilagodbu doze (27,33).

### 3.1.9 AGONISTI GLP-1 RECEPTORA (GLP-1 AGONISTI)

Predstavnici su eksenatid, liraglutid, semaglutid, dulaglutid i tirzepatid. GLP-1 agonisti svoj glavni učinak ostvaruju stimuliranjem oslobađanja inzulina ovisnog o glukozi. Pokazalo se da usporava pražnjenje želuca, inhibira neprimjereno oslobađanje glukagona nakon obroka te smanjuje apetit i unos hrane (23). Bolesnici koji imaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest prednost se daje liraglutidu, semaglutid ili dulaglutid. Za bolesnike kod kojih je su pretili i trebaju reducirati tjelesnu težinu preferiraju se semaglutid i liraglutid. Ne smiju se kombinirati s DPP-4 inhibitorima. Kombinirati se mogu s inzulinom i drugim hipoglikemicima. Eksenatid je kratko djelujući GLP-1 agonist, a liraglutid i semaglutid su imaju dugo djelovanje. Semaglutid se primjenjuje oralno ili supkutanom injekcijom. Nuspojave su angioedem, anafilaksija, infekcija na mjestu aplikacije, akutni pankreatitis, mučnina, povraćanje, proljev, akutno zatajivanje bubrega i trombocitopenija. Kontraindikacije su gastropareza, u bolesnika koji imaju pozitivnu osobnu ili obiteljsku anamnezu na medularni karcinom štitnjače, MEN 2A ili 2B (multipla endokrina neoplazija), teško oštećena bubrežna funkcija i preboljeli pankreatitis u anamnezi (23,34).

### 3.1.10 INZULIN

Inzulin je hormon koji luče  $\beta$ -stanice pankreasa, i u ŠBT2 progresivno dolazi do gubitka njihove funkcije i manjka inzulina u krvi koji se nadoknađuje egzogenim davanjima inzulina. Ako se primjenom nefarmakoloških mjera i maksimalnih doza kombinacija peroralnih hipoglikemija ne postignu ciljne vrijednosti glikemije u periodu 3 do 4 mjeseca treba potrebno je uvesti inzulin u terapiju. Prije uvođenja inzulina u terapiju treba znati sva tri parametra glukotrijade, koji čine HbA1c, GUPnt i GUPpp, te se na temelju njihovih vrijednosti može donijeti odluku o korištenju ispravnog inzulinskog pripravka (23,25,36). Inzulinski pripravci su svrstani u 4 skupine prema vremenu do početka i trajanja djelovanja. Inzulin se primjenjuje najčešće supkutano, iako može intramuskularno i u hitnim stanjima intravaskularna primjena. Terapija inzulinom može ići kao monoterapija i kao BOT terapija (BOT – engl. *Basal insulin-supported Oral Therapy*) gdje uz peroralne hipoglikemike uključujemo bazalni inzulin u terapiju (26). Načini liječenja samo inzulinom su: samo bazalni inzulin, predmiješani inzulin, bazal-bolus i samo prandijalni inzulin. Samo bazalni inzulin se primjenjuje u bolesnika koji na peroralnom liječenju imaju povećanu glikemiju natašte, dobru postprandijalnu kontrolu, HbA1c  $>7,5$  -10% i ima minimalne dnevne oscilacije glikemije. Koriste se obično srednjedugodjelujući ili dugodjelujući analozi (36). Predmiješani inzulin su fiksne kombinacije različiti omjera NPH-a i regularnog inzulina, te inzulina lispro i NPL-a. Kombinacija srednjodugodjelujuće i brzodjelujućeg inzulina nastoji oponašati fiziološko lučenje inzulina u organizmu. Bolesnici koji na peroralnom liječenju imaju glikemiju povišenu natašte i postprandijalno su kandidati za terapiju predmiješanim inzulinom (36). Bazal bolus liječenje ili intezivirano liječenje indicirano je u bolesnika koji imaju HbA1c  $>7,5\%$ , povećanu glikemiju natašte i postprandijalno te neuravnotežene obroke. Inteziviranim liječenjem se najbliže imitira fiziološko lučenje inzulina i sastoji se od bazalnog inzulina i kratkodjelujućeg koji se uzima prije obroka. Primjena samo prandijalnog inzulina se koristi kod bolesnika kojim imaju hiperglikemiju postprandijalno, daju se isključivo brzodjelujući analozi (36). Najčešća komplikacija liječenjem inzulinom je

hipoglikemija, a manje česte su hipokalijemija, alergijske reakcije, lokalna atrofija ili lipodistrofija masnog tkiva te opće alergijske reakcije. Kod uvođenja inzulinske terapije trebamo educirati pacijenta kako aplicirati i čuvati inzulin, simptome hiper i hipoglikemije, samomjerenje razine glukoze u krvi prije aplikacije inzulina i u kojim situacijama da se javi liječniku (35,36).

### 3.2 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Nefarmakološko liječenje temeljni je dio liječenja oboljelih od ŠBT2 i njegovi osnovni principi su pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba, samokontrola i edukacija.

#### 3.2.1 PREHRANA

Prehranu kod ŠB prate brojne zablude, a jedna od najčešćih je da treba pripremati posebnu hranu. Dijabetička dijeta nije posebna vrsta prehrane, već je to pravilna prehrana koja se preporuča svim ljudima (36). Preporučuje se da se prehrana sastoji od: 55-60% ugljikohidrata, 15-20% proteina i 20-30% masnoća. Dnevni unos hrane treba raspodijeliti u tri glavna obroka i dva međuobroka (1). Ukupni dnevni unos kalorija mora biti individualno prilagođen bolesniku, ovisi o njegovoj tjelesnoj težini, individualnim navikama, tjelesnoj aktivnosti, radu, dobi, spolu, kulturno-sociološkim aktivnostima, individualnim navikama i ekonomskim prilikama (1,5). Potrebno je povisiti dnevni unos energije do 50% za teži rad, a za lakši do 30%. Alkohol je potrebno isključiti, jer može povećati pojavu hipoglikemije. Preporučuje se ograničiti unos jednog alkoholnog pića na dan za žene i dva na dan za muškarce, ako nije moguće alkohol isključiti iz jelovnika. Rafinirane ugljikohidrate preporučuje se isključiti iz prehrane (1). Optimalan dnevni energetske unos se izračunava prema formuli: idealna tjelesna masa (ITM) 22 za žene i 25 za muškarce X 25 kcal +10 kcal po kg (srednje poželjne mase)(36). Ako pacijent ima povećanu tjelesnu težinu potrebno je dnevni energijski unos ograničiti na 1500 do 1800 kcal za muškarce, a za žene 1200 do 1500 kcal. Gubitak već od 5% tjelesne težine dovodi do poboljšanja kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipida (5). Namirnice su raspoređene u 6 osnovnih skupina: kruh i zamjene, meso i zamjene, povrće, voće

i zamjene, mlijeko u zamjene, te masnoće i zamjene. Jedinica označava mjeru u gramima ili uobičajenim predmetima koje imamo u kućanstvu kao što su čajna žličica, žlica ili šalica, i označuje količinu određene namirnice koju je potrebno uzeti za obrok (1). Namirnice se mogu birati unutar jedne skupine tako da dnevne potrebe budu zadovoljene. Pored svake namirnice u tablici je navedena ukupna vrijednost pojedine namirnice u ugljikohidratima, proteinima, mastima i kalorijama. Preporučuje se u praksi bolesniku na dijabetičkoj dijeti da svaki dan uzme namirnice iz skupine mlijeko i zamjene- 2 jedinice, skupina voće 5 jedinica i skupina povrće 3 jedinice (1). To je osnovni dio jelovnika, koji ovisi o određenom dnevnom energetsom unosu. Nakon toga se hrana raspoređuje tako da se prvo popune potrebe za ugljikohidratima iz skupine kruh i zamjene, zatim proteini iz skupine meso i zamjene te na kraju mast iz skupine masti i zamjene. Nije potrebno nadoknađivati minerale i vitamine, jer raznolika i uravnotežena prehrana sadrži dovoljno vitamina i minerala. Sol je preporučeno reducirati na manje od 2,3 g na dan, za osobe s hipertenzijom na 1,5 g na dan. Vlaknastu hranu je potrebno konzumirati u količini najmanje 25 g na dan za žene i 38 g na dan za muškarce (5). Upotreba glikemijskog indeksa (GI) nam pokazuje rangiranje hrane s ugljikohidratima prema njihovom učinku na porast koncentracije glukoze u krvi, na namirnice sa visokim i niskim GI. Hrana sa niskom vrijednošću GI uzrokuje mali porast glukoze u krvi, dok hrana sa visokim GI uzrokuje suprotno. Poznavanje vrijednost GI hrane pomaže nam u kontroli glikemije (37). Obroci se ne smiju preskakati čak ako se i vrši redukcija tjelesne težine, treba poticati bolesnike da obroke uzimaju uvijek u isto vrijeme (36).

### 3.2.2 TJELESNA AKTIVNOST

Tjelesna aktivnost i dijabetička prehrana su jedan od najvažnijih elemenata liječenja ŠB. Kod preporuka za redovitu tjelesnu aktivnost treba voditi računa o vrsti terapije koji uzima bolesnik, o prisutnim komorbiditetima, dobi i fizičkim sposobnostima bolesnika. Bolesnike

koji u terapiji imaju preparate sulfonilureje ili inzulina, treba upozoriti da će tjelesnom aktivnosti doći do snižavanja glukoze u krvi što može prouzročiti hipoglikemiju. Treba ih savjetovati da se tjelesnom aktivnošću bave nakon obroka, smanje dozu lijeka ili konzumiraju dodatan obrok ugljikohidrata (15). Bolesnici koji imaju veliki rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti preporučuje se prije bavljenja redovitom tjelesnom aktivnosti provede test opterećenja. Osobe koje su razvile mikrovaskularne komplikacije kako što je retinopatija, trebaju se o aktivnosti i intenzitetu savjetovati s oftalmologom. Kod zahtjevnog aerobnog vježbanja može doći do ablacije mrežnice u bolesnika koji imaju retinopatiju. Intenzivnim vježbanjem dolazi do povećanog izlučivanja albumina unatoč tome osobe koje boluju od nefropatije nemaju restrikcije za bavljenje tjelesnom aktivnošću. Kod neuropatije treba biti oprezan jer se povećava mogućnost za povrede (5,15). Redovita tjelovježba nam donosi višestruke benefite za organizam, a to su: smanjenje razine stresa, povećava opće dobro osjećanje, smanjuje arterijski tlak, pospješuje perifernu cirkulaciju, snižava koncentraciju ukupnog kolesterola, povisuje razinu HDL kolesterola, i snižava razinu glukoze u krvi. Za anaerobnu tjelesnu aktivnost preporučuje se tri puta tjedno set do 10 do 15 ponavljajućih vježbi umjerene težine. Postepeno broj setova treba povećavati. Preporuka za aerobnu tjelesnu aktivnost je trideset minuta intenzivnije šetnje na otvorenom svakog dana, (ili 2x15 minuta ili 2x30 minuta) ili 45 min 3x tjedno. Treba napomenuti da se izbjegava produljeno stanje i da se svakih 30 minuta ustane (36).

### 3.2.3 PUŠENJE

Svim bolesnicima je potrebno savjetovati prestanak pušenja uključujući i e-cigarete. Pušenje cigareta predstavlja ozbiljan zdravstveni rizik i značajno doprinosi kardiovaskularnom morbiditetu i smrtnosti. Aktivna i pasivna izloženost cigaretnim dimu povećavaju predispoziciju kardiovaskularne bolesti. 5 P (engl. 5A ; Ask, Advise, Assess, Assist, and



Arrange) (pitajte, procijenite, potičite, pomažite i pratite) je model koji liječnici primarne zdravstvene zaštite mogu koristiti za promicanje promjene ponašanja pacijenata (5,38).

#### 3.2.4 SAMOKONTROLA

Samokontrola glukoze sastavna je komponenta terapijskog algoritma u liječenju ŠB. Bolesnik vrši samokontrolu glukometrom. Cilj samokontrole je prikupiti vrijednosti glukoze u svakodnevnim životnim prilikama kako bi terapijskim mjerama postigli dobru regulaciju glukoze. Samokontrola može pomoći u borbi protiv ŠB tako što olakšava izradu individualnog profila glukoze u krvi, koji pomaže LOM-u (liječniku obiteljske medicine) u planiranju liječenja. Daje mogućnost oboljelima ili njihovim obiteljima da donose odgovarajuće odluke u vezi s prehranom, tjelesnom aktivnošću, primjeni inzulina ili drugih lijekova (5). Poboljšava pacijentovo prepoznavanje hipoglikemije ili teške hiperglikemije, te povećava svijest bolesnika o utjecaju načina života i farmakološke intervencije na kontrolu glikemije. Glikemijski status je zbroj stanja natašte, postprandijalnog i postapsorpcijskog stanja. Učestalost i vrijeme provođenja samokontrole glikemije treba biti individualno određeno od strane LOM-a prema vrsti terapijske sheme i ciljevima liječenja (25). Bolesnici s ŠBT2 koji se liječe oralnim hipoglikemicima i sumnja se na hipoglikemijske epizode poželjno je da učestalije mjere razinu glikemije u krvi, a dobro reguliran bolesnici na terapiji peroralnim hipoglikemicima ne trebaju svakodnevna mjerenja glikemije. Samokontrola kod liječenja inzulinom ovisi o broju dnevnih aplikacija inzulina, jer se prije svake aplikacije provjerava razina glikemije. Predloženo je više različitih obrazaca provođenja samokontrole kao npr: profil glikemija u 5 ili 7 točaka prije i poslije obroka i prije spavanja tijekom 1-3 dana, profil glikemije u parovima prije i 2 sata poslije obroka, te profil glikemije usmjeren na procjenu hiperglikemije natašte prije spavanja i ujutro prije doručka (25).

### 3.2.5 EDUKACIJA

Edukacija je temelj liječenja u oboljelih od ŠB, svrha joj je osposobljavanje pacijenta i po mogućnost članova obitelji kako bi se postigla optimalna regulacija bolesti. Edukaciju vrši medicinski tim koji se sastoji od liječnika obiteljske medicine, patronažne i medicinske sestre. Osnovni postulati liječenja su pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba i terapijska edukacija, a u slučaju kad osnovni postulati ne daju očekivane rezultate uvodi se farmakološko liječenje. Nastoji se utjecati na promjenu stava bolesnika kroz tri komponente: kognitivne, emocionalne i akcijske (36). Cilj je edukacije da kroz promjenu stava bolesnik vodi aktivniju brigu o svome zdravlju. Metode edukacije se trebaju odvijati u dvije faze. U prvoj fazi sudjeluju bolesnici s novootkrivenom bolešću, ona uključuje aktivno sudjelovanje bolesnika koje se može odrađivati individualno ili maloj grupi. Za edukaciju bolesnika se mogu koristiti konverzijske mape koje su prikladne za rad bolesnika svih kognitivnih sposobnosti i razina obrazovanja. U radu grupe sudjeluje do 10 bolesnika, koje nadgleda voditelj koji služi samo kao moderator i namijenjena je za aktivno sudjelovanje bolesnika. Upoznavajući se s materijalima, bolesnik dobiva informacije o patofiziologiji bolesti, koje su mogućnosti liječenja, kako vršiti samokontrolu bolesti, potencijalnim komplikacijama bolesti i kako ih prevenirati, te o važnosti podrške obitelji. Primijećeno je da bolesnici za vrijeme trajanja edukacije i još godinu nakon njezina završetka imaju dobro reguliranu glikemiju, zatim dolazi do lošije regulacije glikemije, te edukaciju treba ponoviti. Edukacija se održava u brojim društvima i udrugama dijabetičara. Druga faza je pasivna u kojoj imamo prosvjećivanje bolesnika putem medija, predavanja i raznih pisanih materijala (5,25,36).

## 3.3. KOMORBIDITETI RELEVANTNI ZA ODABIR TERAPIJE

### 3.3.1 KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST (KBB)

Kronična bubrežna bolest (KBB) pogađa približno oko 40% bolesnika s dijabetesom, ona nije samo komplikacija ŠB nego je i nerijetko komorbiditet prisutan i prije pojave ŠB. Bez

obzira ima li pacijent ŠB ili ne udvostručuje mu se rizik od KVB. (40) Padom glomerularne filtracije ispod 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, raste linearno razvoj CAD-a, do trostrukog rizika smrtnosti od KVB kad se dostigne eGFR od 15ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Oboljeli od KBB imaju visoku prevalenciju od tradicionalnih čimbenika rizika za CAD kao što su ŠB i hipertenzija. Bolesnici s KBB izloženi su i drugim netradicionalnim čimbenicima rizika za KVB, poput uremije, upale, oksidativnog stresa i promotore vaskularne kalcifikacije. KBB i zatajivanje bubrega ne samo da povećava rizik od CAD-a, oni modificiraju kliničku sliku i glavne simptome (39). Dobra kontrola glukoze i krvnog tlaka neophodna je za liječenje KBB u bolesnika s dijabetesom. Antihipertenzivni režim trebao bi uključivati renoprotektivne lijekove ACE inhibitore ili ARB radi njih povoljnog učinka na renin-angiotenzijski sustav. Bolesti bubrega kompliciraju terapiju dijabetesa na različite načine. Umjerena bolest bubrega zahtijeva prilagodbu doze mnogih lijekova, a inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, metformin, Nateglinid i većina lijekova sulfoniluree ne smiju se koristiti. Na farmakokinetiku inzulina utječe KBB povećavajući rizik od hipoglikemije. Bolesnike s KBB stadijem 4 ili 5 treba uputiti na liječenje nefrologu (39,40).

### 3.3.2 ATEROSKLEROTSKA KARDIOVASKULARNA BOLEST I ZATAJIVANJE SRCA

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (AKVB), uključujući koronarnu bolest, cerebrovaskularnu bolest i bolest perifernih arterija vodeći su uzrok morbiditeta i smrtnosti kod osoba s dijabetesom. Česta stanja koja koegzistiraju s ŠBT2 jasni čimbenici rizika za AKVB, a sam dijabetes je neovisni čimbenik rizika. Brojne studije pokazale su učinkovitost kontrole pojedinih kardiovaskularnih čimbenika rizika u prevenciji ili usporavanju AKVB-a kod osoba s dijabetesom (40,41,42). Američka udruga za kardiologiju/ Američko kardiološko društvo (AHA/ACA engl. *American Heart Association/ American College of Cardiology*) preporučuju korištenje kalkulatora rizika od ASCVD-a (*Risk Estimator Plus*) koji je koristan alat za procjenu 10- godišnjeg rizika od kardiovaskularnog problema kao što je infarkt miokarda ili moždani udar. Ova procjena rizika uzima u obzir dob, spol, rasu, razinu kolesterola, krvni tlak, upotrebu

lijekova, status dijabetesa i status pušača (43). Rezultati rizika za AKVB su: niski rizik je <5% preporuka je promjene životnih navika bez potrebe za statinima, granični rizik se smatra od 5% do <7.5%, uz promjene životnih navika može se uvesti terapija statinima pod određenim uvjetima, srednji rizik od 7.5% do 20% uz promjene životnih navika, umjerena do visokointenzivna terapija statinima, te visoki rizik >20% uz promjene životnih navika i početak terapije statinima visokog intenziteta (43,44). Za procjenu kardiovaskularnog rizika može se koristiti SCORE tablice koje nam pokazuju apsolutni rizik za razvoj kardiovaskularnog događa u sljedećih 10 godina. Parametri koji se procjenjuju su spol, dob, sistolički tlak, pušački status i ukupna koncentracija kolesterola (43). Na temelju rezultata SCORE tablica kod naizgled zdravih ljudi kardiovaskularni rizik se dijeli na: niski kardiovaskularni rizik >1%, umjereni kardiovaskularni rizik >1% - <5%, visoki kardiovaskularni rizik >5%- <10% i vrlo visok kardiovaskularni rizik > 10%. Ukupan kardiovaskularni rizik u dijabetičara je vrlo visok, visok ili umjeren. Vrlo visok rizik je kod osoba s ŠBT2 sa utvrđenom ASCVD i/ili uz oštećenje ciljnih organa, vrijednost eGFR <45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> nezavisno ili albuminurija, eGFR <45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i mikroalbuminurija (ACR 30-300mg/g), proteinurija (ACR 30-300mg/g), te prisutnost mikrovaskularne bolesti na barem 3 mjesta (samo albuminurija, plus retinopatija, plus neuropatija). Visok rizik kod pacijenata s dijabetesom bez ASCVD i/ili značajnog oštećenja ciljnih organa i ne ispunjavaju umjerene kriterije rizika. Umjereni rizik kod pacijenata s ŠB koja je dobro kontrolirana i traje manje od 10 godina, nema dokaza oštećenja ciljnih organa i nema dodatnih faktora za ASCVD (40,44).

Zatajivanje srca još je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Stope hospitalizacije kod zatajenja srca su bile dvostruko veće u bolesnika s ŠB u komparaciji s onima bez. Osobe s dijabetesom mogu imati zatajenje srca sa očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) ili sa smanjenom istisnom frakcijom (HFrEF). Liječenje prve linije ŠB u zatajivanju srca treba uključivati metformin i SGLT2 inhibitore, a ne preporučuju

se pioglitazon, roziglitazon i saksagliptin. Za prevenciju i liječenje ASCVD-a i zatajenja srca, kardiovaskularne čimbenike rizika potrebno je sustavno procjenjivati barem jednom godišnje u svih bolesnika s dijabetesom. Ti čimbenici rizika uključuju prekomjernu tjelesnu težinu, hipertenziju, dislipidemiju, pušenje, obiteljsku anamnezu prerane koronarne bolesti, kroničnu bolest bubrega i prisutnost albuminurije. Promjenjive čimbenike rizika treba liječiti prema smjernicama (40).

### 3.3.3 CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Intervencije za cerebrovaskularne bolesti ovise o vrsti moždanog udara, je li ishemijski ili hemoragijski moždani udar. U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA, antitrombotici sprječavaju daljnje vaskularne događaje. Kardioembolijom uzrokovana ishemija, koja se javlja uglavnom u atrijskoj fibrilaciji zahtijeva antikoagulantnu terapiju, a u nekaridioemboličkom mehanizmu preporučuju se inhibitori trombocita. Aspirin u dozi od 75–150 mg/dan smanjuje rizik od ponovnog ishemijskog moždanog udara. Klopidoogrel pokazuje blagu superiornost u odnosu na aspirin. U bolesnika s ishemijskom ili hemoragijskom cerebrovaskularnom bolešću koji imaju tlak od 140/90 mmHg ili viši, snižavanje krvnog tlaka smanjuje rizik od ponovnog moždanog udara (40).

### 3.3.4 PRETILOST

Pretilost je neuroendokrinih bolesti koja je povezana s brojnim metaboličkim i biomehaničkim komplikacijama. Definiše se kao povišenje indeksa tjelesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Povećava rizik od progresije u ŠBT2, osobito kod bolesnika koji imaju abdominalni tip pretilosti, povećava rizik od kardiovaskularnih komorbiditet, te može zbog poremećaja zglobova ograničiti kretanje bolesniku (40). Pretilost može za posljedicu dovesti do nastanka metaboličkog sindroma koji još više povećava rizik od ŠBT2, kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, masne jetre, malignih i drugih bolesti. Mora biti zadovoljena 3 od 5 kriterija

za dijagnozu metaboličkog sindroma, a to su: povećan opseg struka kod muškaraca  $\geq 102$  cm i žene  $\geq 88$  cm, povišena koncentracija triglicerida  $\geq 1,7$  mmol/L, snižena koncentracija HDL-a  $< 1,0$  mmol/L za muškarce i žene  $< 1,3$  mmol/L, povišena koncentracija glukoze natašte  $> 5,6$  mmol/L ili prethodno dijagnosticiran dijabetes, te povišen krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg. Temeljna terapija pretilost je promjena životnih navika, pacijenti koji su probirom uhvaćeni u stadiju predijabetesa trebali bi smanjiti 5-10% svije tjelesne težine. Kada se dijetom i promjenom životnih navika ne postignu željeni rezultati, treba razmotriti farmakološke lijekove ili barijatrijsku kirurgiju (39, 40).

### 3.3.5 DISLIPIDEMIJA

Smanjenje LDL kolesterola u bolesnika s ŠB povezano je s smanjenim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti. LDL kolesterol ima jednu od ključnih uloga u nastanku ateroskleroze. Preporuča se održavati razinu LDL kolesterola prema na temelju procijenjenog kardiovaskularnog rizika i komorbiditeta. U bolesnika oboljelih od ŠBT2 s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom preporučena je intenzivna terapija snižavanja lipida, cilj je  $\geq 50\%$  redukcija LDL kolesterola i razina LDL kolesterola od  $< 1,4$  mmol/L je preporučena. Bolesnicima s visokim kardiovaskularnim rizikom je preporučeno snižavanje LDL kolesterola  $\geq 50\%$  s ciljnim vrijednostima  $< 1,8$  mmol/L. Bolesnici s umjerenim rizikom s ciljnim vrijednostima  $< 2,6$  mmol/L, te niskog rizika  $< 3,0$  mmol/L. Promjena životnih navika i farmakološka terapija statinima i/ili ezetimibom, te PCSK9 inhibitorima ako se ne uspijevaju postići ciljne vrijednosti statinima i/ili ezetimibom (40,46).

### 3.3.6 HIPERTENZIJA

Kombinacija hipertenzije i ŠB povećava rizik od dijabetičkih komplikacija, dok liječenje hipertenzije smanjuje rizik od nastanka mikro i makrovaskularnih komplikacija. Svako snižavanje sistoličkog krvnog tlaka od 10 mmHg dovodi do smanjene stope smrtnosti od ŠB za

17%, te smanjene stopa infarkta miokarda za 12%. Ciljne vrijednosti su 130/80 mmHg ili niže vrijednosti ako bolesnik tolerira, ali ne niže od 120/70 mmHg. Terapijski postupak je promjena načina života, smanjen unos soli, povećavana tjelesna aktivnost, prestanak pušenja i pijenja alkohola, te farmakološka terapija koja prednost daje renoprotektivnim lijekovima kao ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora (39).

### 3.3.7 DEPRESIJA

Preporuča se rutinski probir na depresiju kod odraslih osoba s ŠB. Prevalencija depresije među osobama s dijabetesom je dvostruko veća u odnosu na opću populaciju. Neliječena depresija može imati velike kliničke implikacije, jer doprinosi slaboj brizi za sebe, bolesnik se slabije pridržava uputa liječenja i lošije kontrolira glikemiju (39).

### 3.3.8 RIZIK OD HIPOGLIKEMIJE

Rizični čimbenici za epizode hipoglikemije u bolesnika s ŠBT2 uključuje bihevioralne, fiziološke i terapijske čimbenike. Propušteni ili neredoviti obroci najčešći su bihevioralni razlog hipoglikemije, ostali čimbenici su alkohol, tjelovježba i nepravilna upotreba lijekova. Fiziološki faktori koji mogu povećati rizik od hipoglikemije tijekom terapije ŠB su: poremećaji klirensa lijeka zbog oštećenja bubrega, zatajenja jetre, povećan periferni unos glukoze kod vježbanja, zatajenje jetre dovodi do smanjenje endogene proizvodnje glukoze, poremećaj apsorpcije glukoze zbog malapsorpcije i smanjen metabolizam i istiskivanje sulfonilureje zbog kompeticije s varfarinom (47).

## 3.4 CILJEVI LIJEČENJA

Temelj liječenja ŠB je nefarmakološko liječenje u koje spadaju pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba, edukacija i samokontrola bolesti. Kad nefarmakološkim liječenjem ne postizemo željenu kontrolu bolesti u liječenje uvodimo farmakološku terapiju u vidu inzulinskih i neinzulinskih preparata. Ciljevi liječenja dijabetesa su spriječiti ili odgoditi

komplikacije i optimizirati kvalitetu života. Ciljevi i planovi liječenja trebaju se razvijati zajedno s bolesnikom na temelju njihovih individualnih sklonosti, vrijednosti i ciljeva. Individualni plan liječenja trebao bi uzeti u obzir dob pacijenta, kognitivne sposobnosti, uvjete rada, kakav sustav podrške ima, prehrambene navike, stupanj fizičke aktivnosti, socijalnu i ekonomsku situaciju, povijest dijabetesa, komorbiditeta, očekivano trajanje života (49). Kontrolom glikemije nastojimo prevenirati ili odgoditi komplikacije, te održati kvalitetu života. Odgovarajuću ciljne razinu HbA1c treba individualizirati na temelju komorbiditeta i funkcionalnog statusa, balansirajući između potencijalne koristi od poboljšanje glikemije s rizicima od nastanka hipoglikemije i dobivanja na tjelesnoj težini (48,49). Razumni cilj terapije za većinu bolesnika je HbA1c <7%, glukoza na tašte od 4,4 do 7,2 mmol/L i glukoza u krvi 2 sata nakon obroka <10 mmol/L. Strože vrijednosti HbA1c <6,5% preporučuju se u mlađih bolesnika i bez komorbiditeta, ako se mogu postignuti bez značajne hipoglikemije ili nuspojava polifarmacije. U potencijalne kandidate spadaju bolesnici s kratkim trajanjem ŠBT2, liječenje promjenama životnog stila ili samo metforminom, očekivanim dugim životnim vijekom i bez značajne kardiovaskularne bolesti. Manje restriktivni ciljevi HbA1c < 8% primjereniji su za starije bolesnike, ograničenim trajanjem života, u anamnezi prisutne epizode teške hipoglikemije, uznapredovalim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama, prisutnim brojnim komorbiditetima, te u bolesnika unatoč provedenoj edukacije o ŠB i svim provedenim mjerama teško postići terapijski cilj (49,50). Uz regulaciju glikemije trebamo postići i ciljne vrijednosti krvnog tlaka i lipida. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka i lipida su opisani u odjeljku Komorbiditeti relevantni za odabir terapije.

#### 3.4.1 FARAMAKOLOŠKA KONTROLA GLIKEMIJA

Ako nakon tri mjeseca nefarmakoloških mjera bolesnik ne postiže ciljne vrijednosti glikemije u terapiju se uvode peroralni hipoglikemici. U liječenju se prednost daje monoterapiji, te su slučaju daljnje neuspjeha kontrole glikemije uvode se drugi ili treći lijek. Ako nakon



kombinacije dva ili tri lijeka i dalje ne postizemo zadovoljavajuću glikemiju trebamo preispitati adherenciju bolesnika i da li on pravilno primjenjuje terapiju (5,15). Bolesnici koji imaju HbA1C >1,5% iznad ciljnog u startu se može primijeniti kombinacijska terapija, ili u bolesnika s vrijednošću HbA1c  $\geq$  11% i simptomima hiperglikemije može se inicijalno krenuti s primjenom inzulina. Smjernice ADA/EASD ne izdvajaju pojedine stupnjeve bolesti, dok AACE smjernice dijele ju prema početnim vrijednostima HbA1C na tri stupnja i prema tome baziraju terapiju (5). Preporuke su vrijednost HbA1C <7,55 monoterapija, pri vrijednost HbA1c  $\geq$  7,5 zahtjeva kombinaciju dva ili tri lijeka, dok vrijednosti HbA1c  $\geq$  9 i prezentiraju se polifagijom, poliurinom ili polidipsijom preporuča se inzulinska terapija (51). Prvi lijek izbora u liječenju ŠB je metformin, osim ako ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Novost u novim smjernicama za liječenje ŠB je da terapija prve linije ovisi o komorbiditetima pacijenta, čimbenici liječenja usmjereni su na pacijenta i njegovim potrebama liječenja, obično uključuju metformin i promjenu stila života (52). Metformin ima djelotvoran i dugotrajan učinak na snižavanje razine glukoze u krvi, umjereno dovodi do snižavanja tjelesne mase i ima nizak rizik od razvoja hipoglikemije. Postepeno se titrira doza metformina do ciljne doze od 2000 mg (23). Ako se jave gastrointestinalne smetnje unatoč postepenoj titraciji doze, kako bi pacijentu olakšali podnošljivost terapije može se uvesti u terapiju oblik metformina s produljenim oslobađanjem (23,54,55). U slučajevima kada postoje kontraindikacije za primjenu metformina, odbiru se drugi hipoglikemici prema bolesnikovim potrebama. Ako se nakon tri mjeseca terapije metforminom ne postigne ciljni HbA1c, metformin se može kombinirati s drugim lijekovima: DPP-4 inhibitorima, sulfonilurejom, SGLT-2 inhibitorima, tiazolidindonima. GLP-1 agonistima i bazalnim inulinom (54). Primjena SGLT-2 inhibitora i GLP-1 agonista kao lijekova druge linije se preporučuje kod postojanja AKVB u bolesnika, te u bolesnika koji u terapiji kardiovaskularne bolesti imaju već neku kombinaciju lijekova preporuča se revizija terapije, te ako je moguće u terapiju uvesti SGLT-2 inhibitore ili GLP-1 agoniste. U bolesnika

na terapiji s dva ili tri lijeka u kojih ne ostvarujemo dobru regulaciju glikemije i pritom su uredne adherencije preporuka je uvođenje injekcijske terapije. GLP-1 agonisti imaju prednost naprema inzulinu, zbog niskog rizika od hipoglikemije i povoljnog učinka na tjelesnu masu (5, 53,54). Kod bolesnika koji su na terapiji metforminom treba pratiti eGFR i u slučaju pada između 30 i 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> treba procijeniti koristi daljnjeg korištenja metformina u terapiji. Pri vrijednosti eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ne smije se započeti liječenje metforminom. Metformin treba privremeno obustaviti pri vrijednostima eGFR 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ako pacijent ide na slikovne pretrage koji koriste jodni kontrast. Pad eGFR-a < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> je apsolutan kontraindikacija za primjenu metformina (24,53). Ukoliko financijske mogućnosti određuju terapiju kod KBB i pritom se želi djelovati na prandijalnu glikemiju moguće je u terapiji koristiti DPP-4 inhibitore, pioglitazon ili sulfonilureju (53,54). Lijekovi iz grupe sulfoniureje se mogu koristiti kao monoterapija i kao kombinacija s drugim hipoglikemicima, ali treba biti oprezan kod bolesnika s KBB zbog povećanog rizika od hipoglikemije jer se povećava akumulacija i/ili trajanja djelovanje aktivnih metabolita. Glibenklamid se izlučuje bubrezima i ne preporučuje se njegova primjena u bolesnika s eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Glimepirid i gliklazid mogu se s oprezom koristiti kod osoba s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, a pri eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zahtjeva smanjenje doze. Glipizid se metabolizira u jetri i zato je preferirani lijek iz grupe sulfonilureje, ali se obično ipak reducira doza kod bolesnika s KBB (55). Od skupine DPP-4 inhibitora koristi se linagliptin u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji, izlučuje se pretežno hepatobilijarnim putem i nije potrebno prilagođavati mu dozu (53,54). Tiazolidindoni ne zahtjevaju prilagodbu doze s oštećenom funkcijom bubrega, stadij 2-5, jer se metaboliziraju uglavnom u jetri. Dovode do zadržavanja tekućine i ne bi se trebali koristiti kod uznapredovalog zatajivanja srca i KBB. Bolesnici s eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mogu imati smanjen kapacitet jetre i stoga bubreg nije u stanju osloboditi glukozu i preokrenuti hipoglikemiju posredovanu inzulinom, to zahtjeva snižavanje doze inzulina za 20% ili više kad

se eGFR < 45mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Potrebe za inzulinom često su niže dan nakon hemodijalize. Ciljevi glikemije su manje striktni u bolesnika s KBB, nego u bolesnika koji nemaju razvijene kronične komplikacije (53,55). U bolesnika s ŠBT2 i zatajivanjem srca preporučuju se SGLT-2 inhibitori kao druga linije terapije jer smanjuju rizik od pogoršanja zatajenja srca i kardiovaskularne bolesti. Kod eGFR < 45mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> i nepodnošenja SGLT-2 inhibitora preporučuje se GLP-1 agonisti. Uz metformin kao drugi lijek treba se u odluci voditi o komorbiditetima bolesnika (54). Kod bolesnika koji nemaju KBB, AKVB i zatajivanje srca se pri odabiru lijeka vodimo o rizicima od hipoglikemije, cijeni liječenja i potrebi reduciranja tjelesne težine. Za redukciju tjelesne težine preporučuje se primjena agonista GLP-1 i inhibitori SGLT-2, te se mogu koristiti s tiazolidindionima i DPP-4 inhibitorima u bolesnika koji imaju veliki rizik od hipoglikemije. Ako je cijena ograničavajući čimbenik liječenja, preporučuju se najniže učinkovite doze sulfonilureje i tiazolidinona. Osim toga, bolesnici moraju biti educirani kako bi smanjili rizik od hipoglikemije i debljanja (54). Kombinacijom maksimalnih doza peroralnih hipoglikemika i nefarmakoloških mjera se ne postignemo ciljnu regulaciju glikemija potrebno je uvesti inzulin u terapiju (15). Inzulinska terapija se može započeti s više vrsta inzulina, najčešće se započinje sa bazalnim inzulinom koji može biti monoterapija, te u kombinaciji s metforminom i/ili drugim oralnim hipoglikemicima. Početne doze se određuju individualno prema nutritivnom statusu i vrijednostima glikemije, obično se započinje sa niskom dozama od 0.1 do 0.2 J kg/dan, koje se individualno titriraju prema potrebi. Za regulaciju glikemije neke osobe s ŠBT2 trebaju uz bazalni inzulin i doze inzulina prije obroka. Ako nismo postignuli željenu regulaciju bazalnim inzulinom, treba intenzivirati terapiju. To se može postići dodavanjem brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok kako bih ispravili postprandijalnu hiperglikemiju (53). Može se primjenjivati kao kombinacija bazalnog inzulina, oralnih hipoglikemika i brzodjelujućeg inzulina, ili se brzodjelujući inzulin može dati umjesto jednog oralnog hipoglikemika iz prethodne kombinacije. Ta vrsta terapije se može razmatrati kad

nakon tri mjeseca titracije bazalnog inzulina ne postizemo ciljnu vrijednost HbA1c. Intenziviranu terapiju možemo ostvariti i aplikacijom predmiješanih inzulina. Prandijalni inzulini se primjenjuju uz obrok i koriste se brzodjelujući analozi (23,36). Dostupni su i koncentrirani inzulini za bolesnike koji imaju potrebu za većim dozama. Na tržištu su dostupni nekoliko pripravaka. Regularni inzulin U-500 je pet puta koncentriraniji u odnosu na U-100 regularni inzulin, te ima odgođeni početak i dulje vrijeme djelovanja, slično inzulinu srednjeg djelovanja. To omogućuje veće doze bazalnog inzulina po apliciranom volumenu. Prikladni su za upotrebu kod osoba koje trebaju veće doze inzulina zbog inzulinske rezistencije, te mogu pozitivno djelovati na adherenciju (53). Ako je doza bazalnog inzulina  $> 0,5$  J/kg/dan i HbA1C ostaje iznad ciljnih vrijednosti treba razmisliti o kombinaciji GLP-1 agonista s bazalnim inzulinom. Ta kombinacija pokazuje snažni učinak na snižavanje glukoze u krvi, manje dobivanje na tjelesnoj težini i hipoglikemija u odnosu na intenzivni inzulinski režim. Uvođenjem kombinirane injekcijske terapije, treba zadržati terapiju metforminom, DPP-4 inhibitore i sulfonilureju treba ukinuti. Osobe koje primjenjuju velike doze inzulina i imaju suboptimalnu kontrolu glikemije, njima u terapiji se može uključiti SGTL-2 inhibitori ili tiazolidindoni (53).

### 3.5 PRAĆENJE BOLESTI

Liječnici obiteljske medicine usklađuju zdravstvene potrebe pacijenata, koordiniraju preporuke stručnjaka i prilagođavaju liječenje novim zdravstvenim problemima, čak i kada bolesnika liječi dijabetolog. Bolesnika treba uputiti dijabetologu kada obiteljski liječnik ne uspije postići osnovnu regulaciju metabolizma glukoze u krvi svim dostupnim postupcima liječenja, koji uključuju maksimalne doze peroralnih kombinacija liječenja. Liječenje inzulinom uvode liječnici obiteljske medicine ili dijabetolozi. LOM upućuje bolesnika konzultantima raznih grana medicine ovisno o zdravstvenom stanju bolesnika. Dijabetičare treba godišnje uputiti na redovite preglede zbog procjene mogućih kroničnih komplikacija šećerne bolesti, npr. godišnji

oftalmološki pregled radi dijagnosticiranja dijabetičke retinopatije, te dijagnostika bolesti perifernih vena ili ishemijske bolesti srca. Bolesnika upućujemo konzultantu ako je neophodno specijalističko liječenje i praćenje bolesnika, npr. pri liječenju bolesnika s KBB, dijabetičke retinopatije, te kontrole nakon kardiovaskularnih incidenata, u slučaju da bolesnik ima više komorbidnih dijagnoza koje ograničuju ordiniranje antihiperglikemijske terapije, npr. KKB i bolesti jetre, psihičke bolesti, itd. Upućivanje bolesnika se vrši prema procjeni i preporuci liječnika konzultanta koji preporuča pregled kolega drugih specijalnosti ili dijagnostičke postupke (15). Hitna upućivanja se vrše u slučaju životno ugrožavajućih stanja: dijabetička ketoacidoza, teška hipoglikemija, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje i akutna stanja koja mogu imati teži tijek bolesti, npr. akutni pijelonefritis sa sumnjom na razvoj sepse. Uputno pismo konzultantu treba sadržavati važne informacije: simptome i kliničke manifestacije bolesti, komorbiditete i liječenje koje je u tijeku te korake poduzete prije upućivanja. Bolesnici u kojih je šećerna bolest dobro regulirana imaju planirane kontrole jednom godišnje, a učestalije kontrole su kod slabije regulacije bolesti. Panelom za ŠB dobijemo kompletnu sliku zdravstvenog stanja bolesnika, što je vrlo bitno za dijagnostiku kasnih komplikacija ŠB kako bi se na vrijeme započelo liječenje, usporio ili potpuno zaustavio njihov razvoj. Obvezno je na svaku kontrolu donijeti aparat za mjerenje ili dnevnik samokontrole šećerne bolesti. Na godišnjem pregledu se mjeri težina i računa se indeks tjelesne mase, te se mjeri visina, opseg struka, krvni tlak, pregledavaju se stopala, upućuje na pregled oftalmologu, vadi se krv i uzima urin, te se određuju vrijednost HbA1c, kreatinin, omjer albumina i profil lipida. Bolesnika treba pitati o konzumaciji alkohola, pušenju, pridržavanju prehrane i tjelovježbe. Važno je liječnika informirati o pojavi simptoma komplikacija kao što su: stezanje, pečenje, pritisak u prsima, bolovi u zličici, omaglice, sinkope, dispneja, nepodnošenje napora, problem sa potencijom, mokrenjem i stolicom, trnci u stopalima, gubitak osjeta u stopalima, bolovi, promjene na koži i smetnje vida.. Mjerenje gležanjanskog indeksa treba jednom godišnje napraviti radi što ranijeg

otkrivanja i početka liječenja PAB-a. Dijabetičari imaju veću sklonost infekcijama te se preporuča provjeriti njihov cjepni status protiv gripe, pneumokoka i hepatitisa B (15,22,57).

### 3.6 KOMPLIKACIJE

Komplikacije ŠBT2 se dijele na akutne i kronične komplikacije, koje su jedan od glavnih uzroka mortaliteta. U akutne komplikacije su dijabetička ketoacidoza (DKA), hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (HHS) i hipoglikemija. Kronične komplikacije se dijele namakrovaskularne i mikrovaskularne i opisane su u poglavlju o tercijarnoj prevenciji ŠBT2.

#### 3.6.1 AKUTNE KOMPLIKACIJE

Akutne komplikacije bolesti su pod život opasna stanja i nisu u domeni liječenja LOM-a. LOM ih treba znati prepoznati i uputiti na hospitalno liječenje, kao i educirati svoje pacijente i njihove obitelji da prepoznaju ta hitna stanja te potraže pomoć. Akutne komplikacije bolesti većinom se javljaju kao posljedica loše kontroliranog, nekontroliranog ili neotkrivene ŠB (36).

#### 3.6.2 DIJABETIČKA KETOACIDOZA (DKA) I HIPERGLIKEMIJSKO HIPEROSMOLARNO STANJE (HHS)

DKA i HHS dvije su najčešće po život opasne komplikacije ŠB. Glavne karakteristike bolesti su tablično prikazano.

Tablica Glavne karakteristike akutnih komplikacija dijabetesa.

	Dijabetička ketoacidoza	Hiperglikemijsko Hiperosmolarno stanje
Tip šećerne bolesti	Tip 1 dominantno, sve veća incidencija u ŠBT2	ŠBT2
precipitirajući čimbenici	Neadekvatno davanje inzulina, infekcije, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, pankreatitis, lijekovi, kokain	Infekcije, dehidrirajuća stanja, loši socioekonomski uvjeti, smanjen unos tekućine
dob	Uglavnom djeca i mlađi	Starije osobe

simptomi	Mučnina/povraćanje, žeđ/poliurija, bol u trbuhu, nedostatak zraka	Nekoliko tjedana poliurije, gubitak TT, smanjenja unosa hrane
Klinički status	Tahikardija, suhe sluznice, smanjen kožni turgor, hipotenzija, tahipneja, abdominalna osjetljivost, letargija, koma	Tahikardija, smanjen kožni turgor, hipotenzija, mentalna konfuzija, letargija, koma
Laboratorijski nalaz	GUK 13,9- 33,3 mmol/L Ketonurija +++	GUK 33,3 – 66,6 mmol/L Ketonurija +
Liječenje/smrtnost	Bolničko, do 5%	Bolničko, do 15%

Izvor: knjiga Šećerna bolest u obiteljskoj medicini (Biserka Bergman M. i sur.)

Pacijente treba uputiti da uslijed neunošenja adekvatne količinu hrane i tekućine na usta, trebaju provoditi učestalija samomjerenja glikemije, ako je GUK u plazmi iznad > 16,5 mmol/L potrebno je izmjeriti ketone u urinu. Održavati stanje dobre hidracije i napraviti korekcije doze inzulina, ako ne uspijeva suzbiti hiperglikemiju da potraži medicinsku pomoć (36).

### 3.6.3 HIPOGLIKEMIJA

Simptomi hipoglikemije su: glad, drhtavica, znojenje, zamućen vid, glavobolja, slabost, ubrzan rad srca, vrtoglavica, glad te kod težih oblika hipoglikemije slaba koncentracija, konfuzija, fokalni neurološki ispadi, gubitak svijesti i epileptički napadi. Hipoglikemija je opasno stanje koje ako potraje može dovesti do kome i smrti. Pacijenta treba educirati da prepozna znakove hipoglikemije i da odmah pojede slatki obrok, te provjeri glukometrom vrijednosti glukoze u krvi. Vrijednost glukoze < 3,9 mmol/L treba odmah započeti tretirati ako je osoba pri svijesti slatkim obrokom. Ako glukoza nastavi padati i padne ispod < 3,0 mmol/L, a osoba je bez svijesti treba je polegnuti na bok, ne davati ništa na usta da ne bi došlo do aspiracije hrane ili tekućine i posljedičnog gušenja. Pacijentu treba aplicirati glukagon prema uputama koja dolaze u injekciju intramuskularno ili supkutano i nazvati hitnu pomoć. Glukagon se može primijeniti samo jedanput, i slučaju da bolesnik dođe k svijesti, neophodno je osigurati oralni unos glukoze. O primjeni glukagona educira se uža i šira obitelj koja je voljna proći edukaciju. Pacijente koji

boluju od ŠB treba ih podučiti da uvijek imaju u džepu glukozne bombone ili sok, da ih u slučaju pojave simptoma hipoglikemija upotrijebe, a zatim pojedu jedan obrok hrane (36,56).

### 3.7 ADHERENCIJA

Najmanje 45% bolesnika ne uspijeva ostvariti adekvatnu kontrolu glikemije. Adherencija prema propisanim lijekovima je jedan od glavnih čimbenika. Loša adherencija dovodi do lošije kontrole glikemije što povećava morbiditet i mortalitet bolesnika, kao i troškove izvanbolničke skrbi, hospitalizacije, posjeta hitne medicine službe, te zbrinjavanje komplikacija ŠB. Na lošu adherenciju utječu: nedostatak sveobuhvatne skrbi u mnogim zdravstvenima sustavima, klinička inertnost među zdravstvenim radnicima, demografski (mlada dob, niska razina obrazovanja), kritično vjerovanje u bolesnika o njihovim lijekovima (nedostatak vidljivog rezultata unatoč uzimanju terapije), te percepcija bolesnika u vezi s dobivanjem i uzimanjem njihovih lijekova (složenost liječenja, troškovi iz vlastitog „džepa“) (15). Dijabetes je kronična bolest koja zahtijeva velike prilagodbe načina života i promjene svakodnevnih navika. Terapeutska suradnja, predanost liječenju, temelji se na razmjeni informacija i dogovoru između bolesnika i zdravstvenog djelatnika o ciljevima liječenja i skrbi. Dobro educiran pacijent postaje ravnopravan partner i aktivnije sudjeluje u tijeku liječenja. Usprkos dobroj edukaciji bolesnici se susreću u liječenju s brojnim komplikacijama koje LOM treba prepoznati i pokušati ih otkloniti. Bolesnici važu očekivanu koristi liječenja u odnosu na potencijalnu štetu lijeka, neugodnosti i probleme prilagodbe te vlastito iskustvo s liječenjem i lijekovima. Pozitivno iskustvo posebno je važno ako liječenje utječe na smanjenje tegoba. Vremenom dolazi od pada adherencije, neophodno je ponoviti edukaciju bolesnika i neprestano motivirati bolesnika da se pridržava mjera i cilja liječenja. Važan je i angažman LOM-a, koji treba pokazati empatiju, brigu i podršku bolesniku (59).



### 3.8 PRIMARNA PREVENCIJA

Primarni cilj primarne prevencije je promicanje zdravog načina života kako bi se spriječila ili odgodila pojava bolesti. Primarna prevencija se od u širem smislu provodi na populacijskoj razini kao javnozdravstvena kampanja uz podršku javnih medija, te u sklopu predškolskog i školskog obrazovanja. Promicanje zdravog načina života (prestanak pušenja i konzumacije alkohola, pravilna prehrana, reduciranje tjelesne mase, tjelovježbi, i izgradnja ili renoviranje javnih površina za fizičku aktivnost). Cilj prevencije su zdrave osobe koje naizgled nemaju šećernu bolest, ali ako ne promjene životni stil postoji opasnost od razvoja bolesti. Upitnik Findrisc za samoprocjenu, je alat za pronalaženje osoba s povišenim rizikom od razvoj dijabetesa (15). Uz pomoć kojeg možemo otkriti individue u mlađoj dobnoj skupini kojima je zbog povišenog rizika potrebna edukacija i kontrola te redoviti probir po potrebi. Findrisc (eng. *Finnish Diabetes Risk Score*) je alat koji predviđa rizik za razvoj ŠBT2 u narednih 10 godina. Sastoji se od osam pitanja vezanih za dob, indeks tjelesne mase, opseg struka, konzumaciji povrća i voća, korištenju lijekova u liječenju visokog tlaka, povijest hiperglikemije, tjelesna aktivnost i prisutnost ŠB u obiteljskoj anamnezi. Pojedinačnim odgovorima na pitanja pribroje se bodovi, na osnovu toga zbroja bodova dobijemo procijenjeni rizik u narednih 10 godina. Rizik se dijeli na: nizak rizik označava rezultat manji od 7 i procjenu da će jedna od sto osoba razviti ŠB, blago povišen rizik označava rezultat od 7 do 11 i procjenu da će jedna od dvadesetpet osoba razviti ŠB, umjereno povišen rizik označava rezultat od 12 do 14 i procjenu da će jedan od šest osoba razviti ŠB, visok rizik označava rezultat od 15 do 20 bodova i procjenu da će jedna od tri osobe razviti ŠB, te vrlo visok rizik označava rezultat > 20 i procjenu da će jedna od dvije osobe razviti ŠB (15,36,60).

### 3.9 SEKUNDARANA PREVENCIJA

Bolesnicima pomaže tim obiteljskih liječnika, uključujući patronažnu sestru i medicinsku sestru. Bolesnici mogu sudjelovati u organiziranim preventivnim programima u Domu zdravlja ili se sami organizirati na temelju ponuda u zajednici (15). Zadatak sekundarne

prevencije je otkriti bolest prije pojave simptoma i što ranije krenuti s liječenjem. Sekundarna prevencija je oportunistički skrining u kojem bolesnik potraži pomoć zbog nekog drugog zdravstvenog problema i liječnik na temelju poznavanja bolesnika i rizičnih čimbenika ŠBT2 se odlučuje za dijagnostički postupak kako bih potvrdio postavljenu sumnju na bolest. Šećer u krvi se može sustavno određivati u ordinacijama u sklopu preventivnih pregleda. Sve osobe koje zadovoljavaju kriterije povišenog rizika treba odrediti razinu glukoze u serumu. Probir na ŠBT2 započinje u dobi od 45 godina, na temelju kriterija u tablici 2. (5,15)

Tablica 2. Kriteriji za provođenje probira na šećernu bolest ili predijabetes

<b>Kriterij za probir na šećernu bolest ili predijabetes u asimptomatskih odraslih osoba</b>
<p>u odraslih osoba koje imaju prekomjernu tjelesnu masu (<math>ITM \geq 25\text{kg/m}^2</math>) ili su pretile i imaju jedan ili više čimbenika rizika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• srodnik sa šećernom bolesti u prvom koljenu (braća, sestre, roditelji)</li> <li>• hipertenzija ili kardiovaskularna bolest</li> <li>• dislipidemija (<math>HDL &lt; 0,9\text{ mmol/L}</math> ili trigliceridi <math>&gt; 2,8\text{ mmol/L}</math>)</li> <li>• žene s policističnim jajnicima ili anamnezom gestacijskog dijabetesa</li> <li>• sedentarni stil života</li> <li>• druga stanja povezana s inzulinskom rezistencijom (acanthosis nigricans, nealkoholna masna jetra (engl. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD))</li> <li>• antipsihotici i koristikosteroidi u dugotrajnoj terapiji</li> <li>• poremećaji spavanja (apneja u snu, noćna zimanja uz intoleranciju glukoze)</li> </ul>
<b>Kriteriji za probir šećerne bolesti ili predijabetesa u djece i adolescenata</b>
<p>u djece koja imaju prekomjernu tjelesnu masu (<math>ITM \geq 85.</math> percentila) ili su pretila (<math>ITM \geq 95.</math> percentila) i imaju jedan ili više dodatnih čimbenika rizika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• šećerna bolest u majke ili gestacijski dijabetes tijekom gestacije toga djeteta</li> <li>• srodnik sa šećernom bolesti u prvom i drugom koljenu</li> <li>• znakovi ili druga stanja povezana s inzulinskom rezistencijom (acanthosis nigricans, hipertenzija, dislipidemija, sindrom policističnih jajnika, za gestacijsku dob mala porođajna težina)</li> </ul>

Preuzeto: Smjernice u praksi obiteljskog liječnika (2020)

Rezultat probira može biti da pacijent ima šećernu bolest, da mu je oštećenu glukoza natašte i oštećena tolerancija glukoze (predijabetes), te uredan nalaz. Za uredan nalaz se probira ponavlja za tri godine, u predijabetesu ili pacijenti koji imaju dva ili više čimbenika rizika ponavljaju nalaz jednom godišnje. Pacijenti kojima je dijagnosticirana ŠBT2 liječe se nefarmakološkim i

farmakološkim metodama liječenja. Pacijenti sa znanom AKVB, ako imaju uredne vrijednosti glukoze natašte trebamo napraviti OGTT, te testom možemo dobiti uredan nalaz, nalaz predijabetesa ili ŠB (5,15).

### 3.10 TERCIJARNA PREVENCIJA

U tercijarnu prevenciju ubraja se sprječavanje i utvrđivanje kroničnih makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija.

#### 3.10.1 MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Kronična hiperglikemija uzrokuje mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. U makrovaskularne komplikacije ubrajaju se koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti, periferna arterijska bolest i dijabetičko stopalo. 10-godišnji rizik smrti od kardiovaskularnih komplikacija se povećava za 10% za svako povišenje HbA1C za 1% (36). Koronarna i cerebrovaskularna bolest su opisane u dijelu Komorbiditeti bitni za terapiju. Među osobama s dijabetesom, učestalost kardiovaskularnih bolesti je tri do pet puta veća nego u ostatku populacije. Stoga moramo identificirati čimbenike rizika i poduzeti korake za njihovo smanjenje. Sigurni čimbenici rizika su: hipertenzija, pušenje, prekomjerna tjelesna težina, dislipidemije, mikroalbuminurija i makroalbuminurija. Veća vjerojatnost za obolijevanje postoji u bolesnika koji imaju aterosklerotičnu bolest, pozitivnu obiteljsku anamnezu na bolesti srca i krvnih žila, i starija životna dob. Glavne preventivne mjere su agresivne promjene načina života, liječenje dislipidemije i antiagregacijska terapija. Ove mjere opreza preporučuju se ženama starijim od 60 i muškarcima starijim od 50 godina s ŠB, te ako imaju još koji od rizičnih čimbenika za razvoj aterosklerotične bolesti srca (15).

#### 3.10.2 BOLEST PERIFERNIH VENA (PAB)

PAB definira se kao aterosklerotsku okluzivnu bolest donjih ekstremiteta. Dva do četiri puta je češća bolest u osoba s ŠB u odnosu na zdravu populaciju. Oslabljena cirkulacija na

nogama je posljedica dijabetesom uzrokovane promjene mikro i makrovaskularne bolesti, te je najučestaliji netraumatski uzrok amputacije donjih udova. PAB je marker opće ateroskleroze. Kod bolesnika koji se žale na bolove u nogama, utrnulost, peckanje, hladnoću u potkoljenicama, dužina hodanja se smanjila i moraju napraviti češće pauze tokom hodanja, rane na stopalima ili nogama sporo zarastaju, treba posumnjati na PAB. Pregledom napravimo palpaciju arterija na tipičnim mjestim i inspekcijom potražimo promjene na koži. Kod pacijenta ćemo izmjeriti ABI (eng. *Ankle- Brachial Indeks*) koji pokazuje omjer sistoličkog tlaka na nogama i rukama. Normalne vrijednosti ABI indeksa su od 0,91 do 1,30. Vrijednost od 0,7 do 0,90 označavaju blagu opstrukciju i ukazuju na postojanje PAB-a, vrijednost od 0,4 do 0,69 umjerenu opstrukciju, a kritičnu ishemiju označava vrijednost manje od <0,4. Vrijednosti > 1,3 ukazuje da su žile slabo kompresibilne, to je povezano s povećanim rizikom od smrtnosti i amputacije. Preporuke za liječenje su korekcija čimbenik rizika: prestanak pušenja, regulacije tjelesne težine, arterijskog tlaka, glukoze u krvi, lipida u krvi, i preporučuje se svakodnevno hodanje. Uz nefarmakološke mjere su uvodi antiagregacijska terapija, statini i antihipertenzivi (36,61,62).

### 3.10.3 DIJABETIČKO STOPALO (stopalo)

Bolest stopala pogađa 6% osoba s ŠB i uključuje infekciju, ulceraciju ili uništavanje tkiva stopala. Uzrok je periferna neuropatija koja se očituje gubitkom osjeta, PAB-om koji dovodi do ishemije ili kombinacija oba stanja dovode do nastanka ulkusa. Bolesnici koji imaju nizak rizik od razvoja bolesti kontroliraju se jedanput godišnje, a oni sa umjerenim i visokim rizikom se kontroliraju učestalije. Za rano otkrivanje i sprječavanje bolesti bitan je redovan godišnji pregled koji uključuje probir na PAB i perifernu neuropatiju, anamnezu (prijašnji ulkusi, amputacije, kontrola glikemije), temeljiti pregled stopala u kojem se traže lezije na koži, gljivična infekcija, mrvičasti nokti, nema dlaka na nogama, deformiteti stopala i prstiju koji povećavaju rizi od bolest, temperaturu stopala i tražiti znakove upale. Dijabetičko stopalo može se spriječiti kontrolom glikemije, redovitim pregledima stopala, odgovarajućom obućom i prije

svoga edukacijom pacijenta. Preporuča se pacijentima da svakodnevno pregledavaju oba stopala i obavezno područje između nožnih prstiju. Svakodnevno da peru stopala vodom sobne temperature, uz pažljivo sušenje, posebice između prstiju. Ako imaju suhu kožu da koriste ulja ili kreme, ali ne između nožnih prstiju. Nokti se režu ravno poprijeko. Kod pojava žuljeva i klavusa obratiti se stručnoj osobi, ne pokušavati uklanjati to sami. Uvijek koristi čarape s cipelama i izbjegavati boso hodanje cijelo vrijeme, te korištenje udobne obuće (36,62,63).

#### 3.10.4 MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Mikrovaskularne komplikacije su dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija.

#### 3.10.5 DIJABETIČKA NEUROPATIJA

Česta je mikrovaskularna komplikacija ŠB koja je ujedno najčešći uzrok sljepoće u radno sposobnoj populaciji. Klinički se dijeli na dva stadija: proliferativna i neproliferativna dijabetička retinopatija. U neproliferativnoj retinopatiji vidni simptomi su rijetki i napredovanjem bolesti dolazi do smanje oštine vida, simptomi proliferativne retinopatije su zamućenje vida, crne točke ili bliješćeća svjetla u vidnom polju te progresijom bolesti može doći do teškog gubitka vida. Dijagnoza se postavlja na temelju pregleda oka. Obvezatan je prvi pregled očne pozadine u svih oboljelih od ŠBT2 odmah po dijagnozi bolesti. U sklopu panela za dijabetes se preporučuje jednom godišnje obaviti pregled kod oftalmologa, u slučaju ako imamo pogoršanje retinopatije pregledi su učestaliji svakih tri do šest mjeseci (15,36,66).

#### 3.10.6 DIJABETIČKA NEFROPATIJA (DN)

DN je vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti i povezan s povećanom kardiovaskularnom smrtnošću. Probir za DN mora se započeti odmah po dijagnozi ŠBT2. Probirom određujemo albumine u mokraći, kreatini u serumu i procjenu glomerularne filtracije. Određujemo omjer albumina i kreatinina (engl. *Urinary Albumin Creatinin Ratio*, UACR) u jutarnjem ili slučajnom uzroku urina. Test je pozitivan ako je UACR rezultat  $\geq 30$  mg/g. Kako

bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati, trebaju biti pozitivna dva od tri uzorka u sljedećih 3 do 6 mjeseci da bi potvrdili postojanje albuminurije. Albuminurija označava vrijednost albumina u urinu 30 -299 mg/dan ili 30 – 299  $\mu\text{g/g}$ , a makrolbuminurija  $> 300\text{mg/dan}$  ili 300  $\mu\text{g/g}$ . Glomerularna filtracija se procjenjuje tako da odredimo vrijednosti serumskog kreatinina i izračunamo je prema MDRD (engl. *Modification in Diet in Renal Disease*) formuli : <https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation> (69). Svi oboljeli koji imaju smanjenu eGFR trebamo odrediti koncentracij Hb, MCV, MCH, MCVC i feritin. Kontrola glikemije u bolesnika treba biti usmjerena na vrijednosti HbA1c  $< 7\%$  kad god je moguće, individualizirano je za svakog bolesnika prema očekivanom trajanju života, komorbiditetima i na procijenjeni rizik od komplikacija. Preporučen je tlak kod osoba s albuminurijom  $<130/80$  mmHg. Za regulaciju hipertenzije mogu se kombinirati diuretici, blokatori kalcijevih kanala i betablokatori s ACE inhibitorima ili blokatorima AT II receptora. Prehranu treba dodatno prilagoditi ovisno o terapiji, stupnju bubrežnog oštećenja, prisutnost drugih kroničnih bolesti ili akutnih stanja. Upućivanje nefrologu kod pada eGFR  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (15,36,65).

### 3.10.7 DIJABETIČKA NEUROPATIJA

Dijabetička neuropatija je oštećenje perifernog živčanog sustava koje nastaje kao posljedica ŠB. Najčešći oblici su: distalna simetrična polineuropatija, autonomna dijabetička neuropatija i proksimalna dijabetička neuropatija. Distalna simetična dijabetička polineuropatija se očituje pozitivnim simptomima kao bockanje, mravinjanje i bol, te negativnim simptomima koji se manifestiraju kao utrnulost, analgezijom i neosjetljivost na dodir. Simptomi su jače izraženi noću. Probir se radi nakon otkrivanja ŠB, a kasnije jednom godišnje. Koristimo test s monofilamentom s kojim ocjenjujemo senzornu funkciju. Koristimo test termalnog razlučivanja toplog i hladnog, te test vibracije glazbenom viljuškom. Najčešća je kardiovaskularni sustav zahvaćen od autonomnih neuropatija, i očituje se hipotenzijom, sinus tahikardijom, sinkopom, i nijemim infarktom. Mogu se manifestirati i druge autonomne neuropatije. Simptomi od strane gastro sustava su disfagija, proljev, konstipacija i fekalna

inkontinencija. Urogenitalni simptomi su inkontinencija mokraće, erektilna disfunkcija, nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura. Proksimalna dijabetička neuropatija najčešće se javlja u obliku karpalnog sindroma (15,36,66).

### 3.11 KVARTERNA PREVENCIJA

Kvartarna prevencija je moderan i kritički pristup suvremenoj medicini. Osmišljena je kako bi zaštitila pacijenta od nepotrebnih medicinskih intervencija u zdravstvu koje donose više štete nego koristi. Ona za cilj ima da zaštiti pacijenta od mogućeg suvišnog probira i dijagnoze bolesti, što posljedično može uvesti pacijenta u suvišnu medikalizaciju i nepotrebno izvođene dodatnih zdravstvenih postupaka (67). Za osobe oboljele od ŠB medikalizacije je dio života. Sve dok služe korisnoj svrsi, medicinske intervencije, bilo dijagnostičke i/ili terapijske su dobrodošle. Medicinska skrb mora biti neškodljiva. Važan aspekt skrbi za oboljelih od ŠB je zaštita od prekomjerne medikalizacije. Ona se postiže tako da LOM vrši sam samokontrolu propisanih recepata, diskutira s bolesnikom o potrebnosti svakog zahvata i lijeka koji su mu preporučeni, kao i stručno ocjenjivanje plana liječenja, pomažu da se to postigne. Osobi s ŠB planirani i neplanirani posjeti LOM-u ili klinike, za dijagnostiku i praćenje bolesti postaju sastavni dio života. Važno je ne propustiti potrebne liječnike preglede i intervencije, isto tako je bitno nepotrebno upadati i interferirati u pacijentov život, treba biti svedeno na minimum. To se može postići edukacijom bolesnika pri svakom medicinskom kontaktu, da ovlada vještinom samoupravljanja i donošenja odluka. Neophodnost za medicinskom intervencijom mora biti komparirana s mogućom štetom od intervencije. Biološki, psihološki ili društveni čimbenici mogu utjecati na izbor terapije. Primjerice bolesnik koji nema podršku obitelji, imaju ograničeni životni vijek ili boluje od depresije neće ju, biti kandidati za intenzivniju kontrolu glikemije koja će biti neprihvatljiva u navedenim slučajevima. Invazivni kardiološki ili nefrološki zahvati koji su prikladni za većinu bolesnika, mogu biti neetični za gore navedene bolesnike (68).

## 4. RASPRAVA

ŠB je kronična metabolička bolest i jedan od značajnih javnozdravstvenih problema, čija prevalencija raste iz godinu u godinu. Ona iziskuje od pojedinca i obitelji oboljelog veliki trud u promjeni životnih navika i pridržavanju terapijskog režima kako bih dobro kontrolirao bolest i posljedično odgodio ili spriječio nastanak komplikacija bolesti. Velika prednost primarne medicine u odnosu na sekundarnu i tercijarnu zaštitu je dostupnost liječnika i znanja o zdravstvenom stanju pojedinca i njegove obitelji, te znajući rizične čimbenike za nastanak ŠB može se metodama probira dijagnosticirati stanje predijabetesa ili dijabetesa. Predijabetes je stanje na koje se promjenama u načinu života (promjena prehrambenih navika, redovita tjelovježba, redukcija tjelesne težine, prestanak pušenja i konzumacije alkohola) i djelovanjem na rizične čimbenike može spriječiti ili odgoditi nastanak bolesti (5,15). Nakon dijagnosticiranja ŠB idući korak je otkrivanje komplikacija i komorbiditeta kako bih mogli odrediti adekvatno liječenje i praćenje pacijenta. Na prvom pregledu kreće se sa edukacijom pacijenta, razgovora se o prehrani i daju se osnovne informacije o bolesti, sa svakim idućim pregledom iznosimo više detaljnijih informacije. Edukacija se može provoditi samostalno s pacijentom i u grupi. Pacijenti stječu znanja o farmakološkim i nefarmakološkim mjerama u liječenju ŠB i motivira ih se na veću adherenciju u liječenju. Dobro educiran pacijent postaje ravnopravan partner, aktivnije sudjeluje liječenju i ima viši stupanj motivacije za liječenje (5,48). Samokontrolom bolesti bolje se regulira glikemija, jer bolesnik može na promjene uočene samokontrolom glikemije poduzeti adekvatne promjene u liječenju, bilo promjenom prehrane, dodatnom tjelesnom aktivnošću ili primjenom dodatne doze oralnih antidijabetika ili inzulina. To je posebno bitno u početku bolesti kad ŠB ne uzrokuje nikakve probleme pacijentu i mnogo njih misli da nisu potrebne nikakve mjere. Biopsihosocijalni model govori o interakciji bioloških, psiholoških i socijalnih faktora koje kreiraju mentalno i tjelesno stanje pacijenta, preko kojih liječnik može bolje upoznati pacijenta i njegovu bolest. Na adherenciju i



motiviranost bolesnika utječe pokazivanje empatije i potpore pacijentu tijekom liječenja (5,15,36). Ciljevi liječenja su sprječavanje i utvrđivanje komplikacija bolesti te održavanje kvalitete života. Bitno je provoditi prevenciju kardiovaskularnih bolesti jer su tri do pet puta češće u bolesnika koji boluju od ŠB u odnosu na ostalu populaciju. Ciljna vrijednost za većinu pacijenta HbA1c je < 7%, u mlađih mogu biti niže <6,5%, a u starijih manje restriktivne <8% (5). Osnovna metoda liječenja ŠB je nefarmakološko liječenje u koje spadaju edukacija, samokontrola, pravila prehrana i tjelovježba. U farmakološkom liječenju koristim inzulinske i neinzulinske lijekove čiju primjenu baziramo na individualnim karakteristikama bolesnika, rizicima od hipoglikemije, komorbiditetima i kontraindikacija bolesti. Ako nefarmakološkim liječenjem ne postignemo dobru kontrolu bolesti u liječenje uvodimo lijekove, a prije toga treba se provjeriti da bolesnik ne uzima lijekove koji oslabljuju metaboličku regulaciju bolesti kao što su kortikosteroidi, antipsihotici i dihidroklortiazidi iz skupine tiazidskih diuretika (15). Metformin je prva linija medikamentoznog liječenja ako nije kontraindiciran u kombinaciji s promjenama životnih navika, te mu se doza postepeno titrira do adekvatnog terapijskog učinka. Ako ne postizemo ciljne vrijednosti glikemije tokom tri mjeseca dodajemo drugi ili treći lijek. Nakon tri mjeseca neuspješne regulacije glikemija i maksimalnih doza oralnih antidijabetika pristup se inzulinskom liječenju, koje može biti samostalno ili u kombinaciji s oralnim antidijabetikom. Kod odabira drugog lijeka u obzir uzimamo komorbiditete kod bolesnika. Postojanje AKVB, zatajivanja srca, kronične bolesti bubrega preporučuje se primjena SGLT-2 inhibitora i GLP-1 agonista, potrebe za redukcijom tjelesne težine preporučuju se GLP-1 agonista, SGLT-2 inhibitora i trebamo izbjegavati derivate sulfonilureje i inzulin, derivate sulfonilureje i inzulin trebamo izbjegavati kod pacijenata koji imaju veliki rizik od hipoglikemije te im se preporuča tiazolidindoni, GLP-1 agonisti i SGLT-2 inhibitori (5). Praćenjem bolesnika nadziremo kontrolu glikemije i pratimo prisustvo komplikacija bolesti. U slučaju nekih nepredvidivih akutnih zdravstvenih tegoba kao nemogućnost samoregulacije

glikemije, prisutnost simptoma komplikacija, te razvoj drugih bolesti, one spadaju u izvanredne posjete ordinaciji, i dužnost je LOM-a da organizira i pruži adekvatnu skrb pacijentu. U počecima su kontrole bolesti svakih nekoliko mjeseci, dok bolesnik ne ovlada mjerama liječenja i ne postigne dobru kontrolu bolesti. Jednom godišnje se obavlja pregled u bolesnika koji imaju dobru regulaciju bolesti. Na pregledu se kontroliraju antropometrijski parametri, od laboratorijskih pretraga posebice, GUK, HbA1c, eGFR, lipidni profil, omjer albumin i kreatinina. Radi se probir na depresiju i procjenjuje kognitivne sposobnosti osoba starijih od 65 godina. U fizikalnom nalazu se posvećuje velika pozornost pregledu stopala zbog prevencije dijabetičkog stopala najčešćeg uzroka amputacije nogu. Bolesnik se upućuje jednom godišnje kod oftalmologa, a po potrebi i češće na pregled očne pozadine radi prevencije dijabetičke retinopatije koji je značajni uzrok sljepoće. Utvrđuje se da li je bolesnik postigao dogovorene ciljeve liječenja i razinu adherencije, te se postavljaju novi ciljevi liječenja i dogovora njihovo aktivno praćenje preko planiranih posjeta (54).

## 5. ZAKLJUČAK

ŠBT2 je najčešći oblik bolesti sa udjelom od preko 90%. Dijagnoza se postavlja na temelju vrijednosti glukoze u krvi natašte, OGTT-om i HbA1c. Probir Bolesnika na ŠB se radi iznad 45 godine starosti. Nakon postavljanja dijagnoze utvrđujemo postojanje komplikacija ŠB i komorbiditeta. Ciljevi liječenja su sprječavanje ili odgoda nastanka komplikacija i dobra kvaliteta života. Cilni HbA1c se određuje individualno. Bolesnika educiramo da može aktivno sudjelovati u liječenju bolesti. Sve odluke u liječenju se donose u dogovoru s bolesnikom. U liječenju se korist farmakološke i nefarmakološke mjere.

## 6. SAŽETAK

ŠBT2 je kronična metabolička bolest obilježena hiperglikemijom u krvi, kao posljedica apsolutnog ili relativnog manjka inulina zbog disfunkcije beta stanica pankreasa. Kriterij za postavljanje dijagnoze je  $\geq 7\text{mmol/L}$  vrijednost glukoze natašte, ili tokom dana izmjerena vrijednost  $\geq 11\text{mmol/L}$ , te OGTT  $\geq 11.1\text{ mmol/L}$  ili HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Temelj liječenja je kontrola glikemije koja se postiže pravilnom ishranom, redovitom tjelovježbom, prestankom pušenja i pijenja alkohola, te redukcijom tjelesne težine. Ako ne uspijemo regulirati glikemiju ovim mjerama uvodimo oralne antidijabetike u liječenje, a u krajnjem slučaju i inzulin koji može ići kao monoterapija ili kao kombinacija s oralnim antidijabeticima. Regulirajući glikemiju nastojimo spriječiti akutne i nadasve kronične komplikacije bolesti koje mogu dovesti do velikog morbiditeta i mortaliteta. Prva linije liječenja je metformin i promjena životnih navika, a drugi lijek se bira prema komorbiditetima pacijenta.

**KLJUČNE RIJEČI: hiperglikemija, OGTT, HbA1c, tjelovježba, metformin, inzulin**

## 7. SUMMARY

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia in the blood, as a result of an absolute or relative lack of insulin due to pancreatic beta cell dysfunction. The criterion for establishing a diagnosis is a fasting glucose value of  $\geq 7$ mmol/L, or a value measured during the day of  $\geq 11$ mmol/L, and an OGTT  $\geq 11.1$ mmol/L or HbA1c  $\geq 6.5\%$ . The basis of treatment is glycemic control, which is achieved through proper nutrition, regular exercise, stopping smoking and drinking alcohol, and reducing body weight. If we fail to regulate glycemia with these measures, we introduce oral antidiabetic drugs into the treatment, and in the last resort, insulin, which can be used as monotherapy or as a combination with oral antidiabetic drugs. By regulating glycemia, we try to prevent acute and, above all, chronic complications of the disease, which can lead to great morbidity and mortality. The first line of treatment is metformin and lifestyle changes, and the second drug is chosen according to the patient's comorbidities.

**KEY WORDS: hyperglycemia, OGTT, HbA1c, exercise, metformin, insulin**

## 8. LITERATURA:

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008
2. America Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes [Internet]. 1.01.2022 [Citirano 13.05.2022]. 2014;37 Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
3. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. [Internet]. 2021. [Citirano 13.02.2022]. 10;14:3567-3602. Dostupno na: doi: 10.2147/DMSO.S319895.
4. hzjz.hr [Internet]. Dijabetes. [Citirano 13.05.2022]. Dostupno na: [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)
5. Biserka Bergman M, Diminć-Lisica I, Katić M, Smjernice u praksi obiteljskog liječnika, Zagreb: Medicinska naklada; 2020
6. diabetesatlas.org [Internet]. Global Diabetes Data Report 2000-2045. [citirano 13.05.2022]. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>
7. diabetesatlas.org [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 2021. [citirano 13.05.2022] Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
8. hzjz.hr [Internet]. Izvješće o Umrlim Osobama u Hrvatskoj U 2020. Godini. [citirano 13.05.2022]. Dostupno na: [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)
9. hzjz.hr [Internet]. Nacionalni program Zdravstvene Zaštite Osoba sa šećernom bolešću. [citirano 13.05.2022]. Dostupno na: [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)
10. Ellulu, M.S., Samouda, H. Clinical and biological risk factors associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. BMC Endocr Disord 22 [Internet]. 06.01.2022. [citirano 14.05.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00925-0>
11. Habtewold TD, Islam MA, Radie YT, Tegegne BS. Comorbidity of depression and diabetes: an application of biopsychosocial model. Int J Ment Health Syst. [Internet]. 3.12.2016 [citirano 14.05.2022]. 3;10:74. Dostupno na: doi: 10.1186/s13033-016-0106-2.
12. K Scarf H, Ahmed H Abdelhafiz A. Diabetes and depression: a close relationship? Geriatric Medicine Journal. [Internet]. 2015. [citirano 14.05.2022]. Dostupno na: <https://www.gmjjournal.co.uk/diabetes-and-depression-a-close-relationship>
13. Pouwer F, Kupper N, Adriaanse MC. Does emotional stress cause type 2 diabetes mellitus? A review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Discov Med. [Internet]. 2010[citirano 14.05.2022]. 9(45):112-8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193636/>
14. Arleen F. Brown, Susan L. Ettner, John Piette, Morris Weinberger, Edward Gregg, Martin F. Shapiro, Andrew J. Karter, Monika Safford, Beth Waitzfelder, Patricia A. Prata, Gloria L. Beckles, Socioeconomic Position and Health among Persons with Diabetes Mellitus: A Conceptual Framework and Review of the Literature, Epidemiologic Reviews, Volume 26, Issue . [Internet]. 1. 07.2004. [citirano 23.05.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxh002>
15. Katić M, Švab I, Obiteljska medicina. Drugo izdanje. Zagreb; Alfa; 2018
16. Richard J. Mahler, Michael L. Adler, Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology &*

- Metabolism*, Volume 84, Issue 4. [Internet]. 1.04.1999. [citirano 26.05.2022].  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5612>
17. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2014.
  18. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison's Manual of Medicine, 20e. McGraw Hill; [Internet] 2020. [citirano 20.06.2022].  
Dostupno na:  
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2738&sectionid=227559769>
  19. diabetesresearch.org [Internet]. Type 2 Diabetes." Diabetes Type 2 - Symptoms, Treatment & Prevention.[citirano 27.05.2022]. Dostupno na:<https://www.diabetesresearch.org> 20.
  20. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tip 2. Medix [Internet]. 2009. [citirano 14.06.2022]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/102526>.
  21. Edu.lom.hr [Internet]. Što je predijabetes? [ažurirano 06.06.2017.; citirano 08.06.2022]. Dostupno na: <https://edu.lom.hr>
  22. Rumboldt M, Tetrić D, Obiteljska medicina. Drugo, preuređeno i prošireno izdanje. Split; Web knjižara; 2015
  23. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječnički vjesnik [Internet]. 2016 [pristupljeno 19.06.2022.];138(1-2). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172812>
  24. Wexler JD. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Nathan MD [Internet] UpToDate; 2022 [citirano 06.0.2022]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
  25. Kokić S, Prašek M, Renar PI. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2. Medix. [Internet]. 2011 [citirano 06.06.2022] Dostupno na: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2011/12/Suplement-08-34.pdf>
  26. Kalra S. Alpha glucosidase inhibitors. J Pak Med Assoc. [Internet]. 2014 [citirano 06.06.2022]. 64(4):474-6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864650/>
  27. Ganesan K, Rana MBM, Sultan S. Oral Hypoglycemic Medications.In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [ažurirano 08.05.2022; citirano 14.06.2022]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>
  28. Saisho Y. (2020). SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?. Diseases [Internet]. 2020. [citirano 14.06.2022]. 8(2), 14. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/diseases8020014>
  29. Simes, B. C., & MacGregor, G. G. (2019). Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. [Internet]. 14.10.2019. [citirano 15.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S212003>
  30. Lupsa, B.C., Inzucchi, S.E. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. Diabetologia 61. [Internet]. 2018. [citirano 15.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4663-6>
  31. Tsushima Y, Lansang MC, Makin V. The role of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. Cleve Clin J Med. [Internet]. 1.01.2021 [citirano 15.06.2022] 88(1):47-58. Dostupno na: doi: 10.3949/ccjm.88a.20088

32. Wexler JD. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Nathan MD [Internet] UpToDate; 2022 [citirano 06.0.2022]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
33. Dungan K, DeSantis A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Nathan MD [Internet] UpToDate; 2021 [citirano 06.06.2022]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
34. Dungan K, DeSantis A. Glucagon- like peptide 1- based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Nathan MD [Internet] UpToDate; 2022 [citirano 06.06.2022]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
35. Brustard EF. Mediakmentozno liječenje dijabetesa. [Internet] 2018. [citirano 15.06.2022]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15036#toc-inzulin>.
36. Bergman Marković B, i suradnici. Šećerna bolest u obiteljskoj medicini. Zagreb; Alfa; 2014
37. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. [Internet] 22.09.2018 [citirano 16.06.2022] 10(10):1361. Dostupno na: doi: 10.3390/nu10101361
38. Lawson PJ, Flocke SA, Casucci B. Development of an instrument to document the 5A's for smoking cessation. *Am J Prev Med*. 2009;37(3):248-254. doi:10.1016/j.amepre.2009.04.027
39. pro.aace.com [Internet]. Management of Common Comorbidities of Diabetes. [citirano 17.06.2022]. Dostupno na: [www.pro.aace.com](http://www.pro.aace.com)
40. Visseren, Frank L J, et al. “2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Developed by the Task Force for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice with Representatives of the European Society of Cardiology and 12 Medical Societies with the Special Contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).” OUP Academic, Oxford University Press. [Internet]. 30.08.2021. [citirano 17.06.2002]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>
41. American Diabetes Association; *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabete*. [Internet]. 1.01.2022. [citirano 17.06.2022]. 2022;40 Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
42. Maganti, Kameswari. “Key Points from the 2019 ACC/AHA Guidelines on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease.” American College of Cardiology. [Internet]. 29.04. 2019. [Citirano 17.06.2022]. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/04/29/07/42/key-points-from-the-2019-acc-aha-guidelines-on-the-primary-prevention-of-cvd>.
43. tools.acc.org [Internet]. Multilingual ASCVD Risk Estimator. [citirano 17.06.2022]. Dostupno na: <https://tools.acc.org/Multilingual-ASCVD-Risk-Estimator/#!/calculate/estimate/>
44. escardio.org [Internet]. European score memocard. [citirano 17.06.2022]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/risk-assessment-score-card.pdf>.
45. Ortner Hadžiabdić M. Metabolički sindrom. *Medicus* [Internet]. 2015 [pristupljeno 28.06.2022.];24(2 ASK niske doze). Dostupno na: <https://hreak.srce.hr/148326>



46. Skorić B. Što je novo u posljednjim smjernicama o liječenju dislipidemija Europskoga kardiološkog društva i Europskoga društva za aterosklerozu?. *Cardiologia Croatica* [Internet]. 2021 [pristupljeno 23.06.2022.];16(1-2):87-95. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/250415>
47. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* [Internet]. 2008 [citirano 19.06.2022]. 25(3):245-54. Dostupno na: doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02341
48. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care.* [Internet]. 1.01.2022. [citirano 17.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc22-S004>
49. American Diabetes Association; 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care.* [Internet]. 1.01.2019. [citirano 17.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Diabetes Care.* [Internet]. 1.01.2022 [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>
51. Garber A, Handelsman Y. Consensus statement by American association of clinical endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary [Internet]. 1.01.2022 [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://pro.aace.com/pdfs/diabetes/algorithm-exec-summary.pdf>
52. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care.* [Internet]. 1.01.2022. [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>
53. American Diabetes Association; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care.* [Internet]. 1.01.2021. [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
54. Lang VB. Šećerna Bolest: Novosti Bitne Za Skrb u Obiteljskoj Medicini. [Internet]. 2019. [citirano 19.06.2022]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/335455>
55. Richardson CR, Borgeson JR, Van Harrison R, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan. [Internet]. 2021. [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579413/>
56. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med.* [Internet]. 13.05.2015. [citirano 18.06.2022]. 2013;4(5):948-64. Dostupno na: doi: 10.3390/jcm4050948.
57. kohompgz.wordpress.com [Internet]. Naši algoritmi. KOhom Primorsko- Goranske županije. [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://kohompgz.wordpress.com/nasa-struka/nasi-algoritmi>
58. Prašek M. Primjena glukagon injekcije- edukativni video. [Internet]. 18.03.2021 [citirano 18.06.2022]. Dostupno na: <https://www.zadi.hr/clanci/aktivnosti/predavanja/primjena-glukagon-injekcije/>
59. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* [Internet].

- 22.07. 2016. [citirano 19.06.2022]. 22;10:1299-307. Dostupno na : doi: 10.2147/PPA.S106821.
60. Abdallah, M., Sharbaji, S., Sharbaji, M. et al. Diagnostic accuracy of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of undiagnosed type 2 diabetes, prediabetes, and metabolic syndrome in the Lebanese University. *Diabetol Metab Syndr*. [Internet]. 2020. [citirano 19.06.2022]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00590-8>
61. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes*. [Internet]. 15.07.2021[citirano 19.06.2022]. 5;12(6):827-838. Dostupno na: doi: 10.4239/wjd.v12.i6.827.
62. Boras J, Ljubučić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. [Internet]. 2009. [citirano 20.06.2022]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/102721>.
63. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ*. [Internet]. 2017. [citirano 20.06.2022]. 16;359:j5064. Dostupno na: doi: 10.1136/bmj.j5064.
64. msd-priručnici.placebo.hr [Internet]. Dijabetična retinopatija. . [citirano 20.06.2022]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/oftalmologija/bolesti-mreznice/dijabeticna-retinopatija>
65. Josipović J, Katačić D, Pavlović D. Dijabetička nefropatija: dijagnostika, prevencija i liječenje. *Medix*. [Internet]. 2013. [citirano 20.06.2022]. Dostupno na: [https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/02/Medix\\_107-108\\_200-206.pdf](https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/02/Medix_107-108_200-206.pdf)
66. Bodman MA, Varacallo M. Peripheral Diabetic Neuropathy. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 01.2022. [ažurirano 1.05.2022; citirano 20.06.2022]. Dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442009/>
67. Vrca Botica M, Pavlić - Renar I. Kvantarna prevencija. Predijabetes: rizik, bolest ili suvišna dijagnoza? Bolesti koje ne donose veliku opasnost ne treba dražiti ljekarima. (Platon, 5. st. pr. n. e. U: Timej: Matica hrvatska 2017., str. 27., prijevod Damira Barbarića). *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2020 [pristupljeno 24.06.2022.];142(1-2):29-32. <https://doi.org/10.26800/LV-142-1-2-8>
68. Kalra S, Sreedevi A, Unnikrishnan AG. Quaternary prevention and diabetes. *J Pak Med Assoc*. [Internet]. 2014 [citirano 20.06.2022]. 65(9):1035. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25831659/>
69. mdcalc.com [Internet]. MDRD GFR Equation. [citirano 28.06.2022]. Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/calc/76/mdrd-gfr-equation>

## 9. ŽIVOTOPIS

Jure Tičić rođen je 02. kolovoza 1984. godine u Zadru. Na otoku Pagu završava Osnovnu školu Jurja Dalmatinca Pag, a srednju medicinsku školu Ante Kuzmanića završava u Zadru, smjer medicinski tehničar. Nakon završene srednje škole preselio se u Rijeku, gdje započinje daljnje obrazovanje na Medicinskom fakultetu u Rijeci, smjer medicina.

