

# Adherencija u uzimanju metformina i pojavnost nuspojava u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

---

**Baković, Josip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:081203>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**JOSIP BAKOVIĆ**

**ADHERENCIJA U UZIMANJU METFORMINA I POJAVNOST NUSPOJAVA U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIPA 2**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.**

**Split, listopad 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**JOSIP BAKOVIĆ**

**ADHERENCIJA U UZIMANJU METFORMINA I POJAVNOST NUSPOJAVA U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIPA 2**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.**

**Split, listopad 2021.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija šećerne bolesti.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Podjela šećerne bolesti .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Epidemiologija šećerne bolesti .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Patogeneza i patofiziologija šećerne bolesti .....</b>	<b>5</b>
<b>1.5. Klinička slika šećerne bolesti.....</b>	<b>8</b>
<b>1.6. Dijagnoza šećerne bolesti.....</b>	<b>9</b>
<b>1.7. Komplikacije šećerne bolesti .....</b>	<b>10</b>
<b>1.7.1. Akutne komplikacije .....</b>	<b>10</b>
<b>1.7.2. Kronične komplikacije.....</b>	<b>133</b>
<b>1.8. Liječenje šećerne bolesti.....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.1. Temeljne mjere liječenja.....</b>	<b>15</b>
<b>1.8.2. Peroralna farmakološka terapija.....</b>	<b>17</b>
<b>1.8.3. Injektibilni neinzulinski lijekovi .....</b>	<b>19</b>
<b>1.8.4. Inzulinska terapija.....</b>	<b>20</b>
<b>1.8.5. Metformin .....</b>	<b>22</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Cilj istraživanja .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Hipoteza.....</b>	<b>25</b>

<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1. Ispitanici</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. Metode istraživanja</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3. Statistički postupci</b> .....	<b>28</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>29</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>41</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>45</b>
<b>7. REFERENCE</b> .....	<b>47</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>53</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>56</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>58</b>
<b>11. PRILOZI</b> .....	<b>60</b>

*Za početak želim zahvaliti velikom čovjeku, a ništa manje i stručnjaku doc. dr. sc. Mladenu Krniću koji mi je pomogao u teškim trenucima te nesebično uložio i trud i vrijeme kako bi mi pomogao u pisanju ovog rada. Isto tako veliko hvala Jakovu Matasu dr. med. jer je uvijek bio na usluzi i pomogao mi u statističkoj obradi podataka.*

*Posebno hvala mojim roditeljima Đeni i Mariju te sestri Ivani što su me podržavali u svemu, trpili me i bili uvijek tu za mene.*

*Hvala i svim prijateljima i kolegama što su mi uljepšali ove studentske dane.*

*I za kraj najveće hvala mojoj najdražoj i najboljoj Anji, ona je moja inspiracija, moj oslonac, moje sve...*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija šećerne bolesti

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je heterogeni metabolički poremećaj karakteriziran kroničnom hiperglikemijom, odnosno povišenom razinom glukoze u plazmi te poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Nastaje kao posljedica višestrukih patofizioloških mehanizama, među kojima su najvažniji nedostatno lučenje inzulina i neosjetljivost perifernih tkiva na inzulin. Simptomi u samom početku bolesti većinom nisu ozbiljni, mogu biti odsutni ili im se ne pridaje dovoljno pažnje, međutim, s vremenom, hiperglikemija može izazvati patološke i funkcionalne promjene različitih organskih sustava i to prije postavljanja same dijagnoze. Isto tako, osobe sa šećernom bolešću imaju povećani rizik od kardiovaskularnih, perifernih vaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, što predstavlja sve veći javnozdravstveni problem (1).

## 1.2. Podjela šećerne bolesti

Etiološka podjela šećerne bolesti nije jednostavna, a mnogi se dijabetičari ne mogu lako uklopiti u samo jednu skupinu. Unatoč tome, zbog razlika u prognozi bolesti i liječenju, šećerna bolest je podijeljena u četiri osnovne skupine: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, gestacijska šećerna bolest te posebni tipovi šećerne bolesti (2). Međutim, u novije vrijeme se predlaže i drugačija podjela šećerne bolesti jer je ona mnogo složenija nego što sugerira klasifikacija na četiri navedena tipa. Nova klasifikacija šećerne bolesti u odraslih predlaže podjelu u pet podgrupa: teški autoimuni dijabetes (*Severe Autoimmune Diabetes*, SAID), teški dijabetes s nedostatkom inzulina (*Severe Insulin-Deficient Diabetes*, SIDD), teški dijabetes rezistentan na inzulin (*Severe Insulin-Resistant Diabetes*, SIRD), blagi dijabetes povezan s pretilošću (*Mild Obesity-Related Diabetes*, MOD) te blagi dijabetes povezan s godinama (*Mild Age-Related Diabetes*, MARD). Ovakva klasifikacija se temelji na šest parametara koji se uobičajeno prikupljaju u kliničkoj praksi: indeks tjelesne mase (ITM), dob pri postavljanju dijagnoze šećerne bolesti, HbA1c, funkcioniranje  $\beta$ -stanica, inzulinska rezistencija te prisutnost autoantitijela povezanih sa šećernom bolešću. Isto tako, pet navedenih podskupina se razlikuju po obrascima napredovanja te riziku od nastanka komplikacija (3). Ovakva podjela još uvijek nije široko prihvaćena i u praksi se koristi navedena podjela na četiri skupine.



**Tip 1 šećerne bolesti** - ranije je nazivan juvenilni ili dijabetes ovisan o inzulinu. U ovom obliku nema proizvodnje inzulina zbog autoimunog razaranja  $\beta$ -stanica gušterače, koje je vjerojatno potaknuto okolišnim čimbenicima u genetski osjetljivih osoba. U klasičnom dijabetesu tipa 1 proces razaranja  $\beta$ -stanica do pojave simptoma traje nekoliko tjedana ili mjeseci, a postoji i oblik u kojemu ovo razaranje napreduje i godinama. Taj podtip autoimunog dijabetesa naziva se LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) odnosno kasni autoimuni dijabetes zrele dobi. Klasični dijabetes tipa 1 većinom nastaje u djetinjstvu ili u adolescenciji, ali se zna javiti i u odraslih. LADA, pak, većinom nastaje iza 25. godine života. (2, 4).

**Tip 2 šećerne bolesti** (ranije zvan adultni oblik ili neovisan o inzulinu) obilježava neprimjerenom lučenju inzulina i inzulinska rezistencija. Razine inzulina su često, osobito u početku bolesti, vrlo visoke, ali periferna rezistencija i povećano stvaranje glukoze u jetri čine i te koncentracije nedovoljnim za uspostavljanje euglikemije. Nakon toga, stvaranje inzulina opada, što dodatno pogoršava hiperglikemiju. Bolest se većinom razvija u odraslih i starenjem postaje sve češća. Genetska komponenta je čak izraženija nego u tipu 1, a njezinoj pojavnosti značajno pridonosi pretilost. (2, 4).

**Gestacijska šećerna bolest** se definira kao šećerna bolest koja se prvi put manifestira i dijagnosticira u trudnoći. Izdvaja se kao poseban entitet, iako postoje zajedničke genetske osnove sa šećernom bolešću tipa 2 i neki autori je smatraju samo manifestacijom šećerne bolesti tipa 2 (5). Najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće, prije svega zbog inzulinske rezistencije, čiji nastanak potenciraju hormoni koje stvara posteljica. Vjerojatnost nastanka komplikacija u trudnoći je puno veća te postoji veća vjerojatnost da majka i dijete u budućnosti razviju šećernu bolest. Međutim, nakon trudnoće vrijednosti glukoze u krvi najčešće budu unutar referentnih vrijednosti (6).

**Posebni tipovi šećerne bolesti** uključuju razne oblike i načine nastanka šećerne bolesti kao na primjer genetski poremećaj  $\beta$ -stanica (MODY), genetski poremećaj djelovanja inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače (kronični pankreatitis, cistična fibroza), različite endokrinopatije, šećernu bolest uzrokovanu infekcijom, uzimanjem lijekova (glukokortikoidi) ili kemikalija te ostale genetske sindrome povezane sa šećernom bolešću (2).

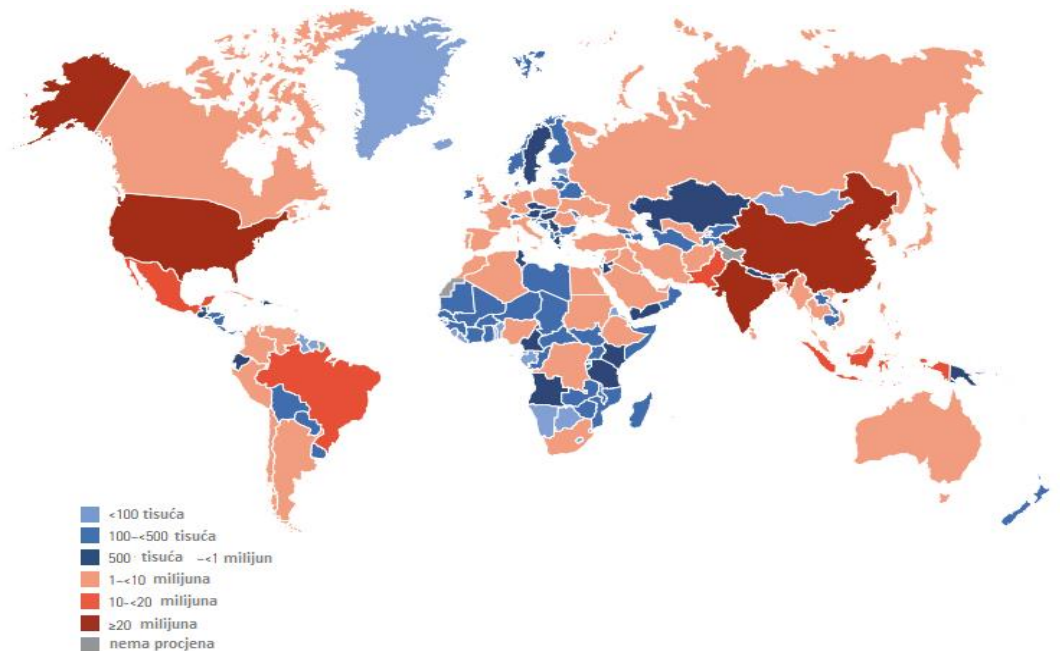
Dijabetes zrele dobi kod mladih (*Maturity onset diabetes of the young*, MODY) je monogeni, autosomno dominantni oblik dijabetesa karakteriziran mutacijama u genima što rezultira disfunkcijom  $\beta$ -stanica gušterače. Karakteriziran je minimalnim poremećajem lučenja

inzulina ili bez defekata u njegovom djelovanju. Do sada je poznato 13 podtipova MODY-ja uzrokovanih mutacijama 13 različitih gena. Podtipovi se razlikuju po prevalenciji, težini dijabetesa, pojavi i ozbiljnosti dijabetičkih komplikacija te odgovoru na terapiju (7).

### 1.3. Epidemiologija šećerne bolesti

Šećerna bolest je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema te globalna epidemija suvremenog društva. Daleko najveći udio bolesnika sa šećernom bolešću otpada na bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 (oko 94%). Onih s tipom 1 ima oko 5% (procjene variraju od istraživanja do istraživanja), dok ostalih tipova ima oko 1%.

Promjena načina života u posljednja tri do četiri desetljeća pridonijela je povećanju pretilosti i šećerne bolesti (ponajviše tipa 2) u zapadnim zemljama, a predviđa se (i već se ostvaruje) da će se to dogoditi i u zemljama u razvoju tokom sljedećih desetljeća. (8). Procjenjuje se da 463,0 milijuna odraslih osoba, u dobi od 20 do 79 godina, ima šećernu bolest (prikazano na *Slici 1*). Na temelju procjena za 2019. godinu, predviđa se da će do 2030. godine 578,4 milijuna, a do 2045. godine 700,2 milijuna odraslih osoba bolovati od šećerne bolesti (9).



**Slika 1.** Prikaz broja odraslih osoba (20–79 godina) sa šećernom bolešću u 2019.

Preuzeto i prilagođeno prema: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9. izdanje. Bruxelles, Belgija; International Diabetes Federation; 2019.

Procjene obolijevanja od šećerne bolesti za 2019. godinu pokazuju povećanje prevalencije šećerne bolesti ovisno o dobi. Slična su predviđanja i za 2030. i 2045. godinu. Prevalencija je najniža među osobama u dobi od 20 do 24 godine godine (1,4% u 2019.), dok se među osobama u dobi od 75 do 79 godina prevalencija šećerne bolesti procjenjuje na 19,9% u 2019. i predviđa porast na 20,4% u 2030., odnosno 20,5% 2045. godine. Procijenjena prevalencija šećerne bolesti kod žena u dobi od 20-79 godina je niža nego u muškaraca (9,0% naspram 9,6%). U 2019. godini je bilo 17,2 milijuna muškaraca više nego žena koje boluju od šećerne bolesti. U godinama 2030. i 2045., očekuje se povećanje prevalencije svih tipova šećerne bolesti kod žena i muškaraca. Zemlje s najvećim brojem osoba oboljelih od šećerne bolesti u dobi od 20-79 godina u 2019. godini su Kina, Indija i Sjedinjene Američke Države dok su najveću dobno standardiziranu prevalenciju u 2019. godini imali Maršalovi otoci (30,5%), Kiribati (22,5%) i Sudan (22,1%) (9,10) .

Prema podacima CroDiab Registra (registar osoba sa šećernom bolešću u Hrvatskoj) u 2020. bilo je 310 212 oboljelih osoba, a taj se broj povećava iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu, tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500 000. Šećerna bolest je treći vodeći uzrok smrti sa udjelom od 7.8% u 2019. godini. Prevalencija za Republiku Hrvatsku iznosi 8.56%, međutim prisutne su razlike među pojedinim županijama. Vukovarsko-srijemska bilježi najveću, a Zadarska najmanju prevalenciju (11).

#### **1.4. Patogeneza i patofiziologija šećerne bolesti**

**Šećernu bolest tipa 1** karakterizira autoimuno uništavanje  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića CD4+ i CD8+ T limfocitima i makrofazima. Otprilike 85% pacijenata ima antitijela usmjerena na dekarboksilazu glutaminske kiseline  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića, a većina ima i detektibilna anti-inzulinska antitijela. Također, postoji i snažna genska povezanost s HLA kompleksom na kromosomu 6 jer se oko 60% genske osjetljivosti na šećernu bolest tipa 1 prenosi HLA kompleksom. Istraživanja su pokazala da su HLA-DR3, HLA-DQ2, HLA-DR4 i HLA-DQ8 lokusi u pozitivnoj korelaciji sa šećernom bolešću tipa 1, dok je HLA-DQ6 negativno povezan s njom (12, 13). Nema sumnje da su i okolišni čimbenici uključeni u početak šećerne

bolesti tipa 1. Primjerice, određeni virusi, poput virusa coxsackie, kao i kravlje mlijeko, pokazuju moguću povezanost s nastankom šećerne bolesti tipa 1. Vjerojatno postoje još neki okolišni čimbenici, ali oni se tek trebaju utvrditi (14). Autoimuno uništavanje  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače dovodi do nedostatnog lučenja inzulina, a to dovodi do poremećaja metabolizma. Osim nemogućnosti izlučivanja inzulina, odnosno poremećaja  $\beta$ -stanica, poremećena je i funkcija  $\alpha$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače, te postoji prekomjerno lučenje glukagona. Kod zdravih osoba, hiperglikemija dovodi do smanjenog lučenja glukagona. S druge strane, hipoglikemija, inače glavni podražaj za povećano izlučivanje glukagona, prestaje postizati takav učinak kod osoba sa šećernom bolešću tipa 1 što uzrokuje dodatno pogoršanje metaboličkih funkcija. Nedostatak inzulina dovodi do nekontrolirane lipolize te do povišenih razina slobodnih masnih kiselina u plazmi, uslijed čega je metabolizam glukoze perifernih tkiva, poput skeletnih mišića, potisnut. Narušeno iskorištavanje glukoze te nedostatak inzulina smanjuje ekspresiju niza gena poput onih za glukokinaze u jetri i GLUT 4 klasu transportera glukoze u masnom tkivu, proteine koji su potrebni za normalnu reaktivnost ciljnih tkiva na inzulin (13).

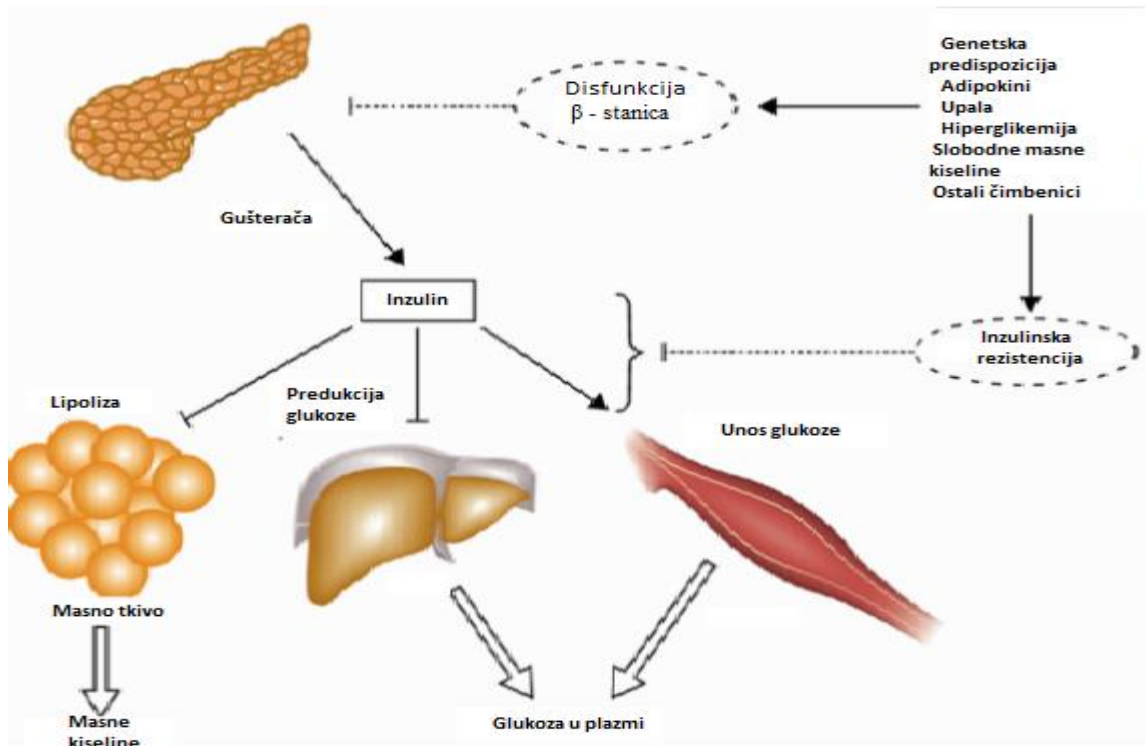
Nastanak **šećerne bolesti tipa 2** je složen proces koji uključuje međudjelovanje više okolišnih i genetskih čimbenika koji rezultiraju kao progresivni poremećaj koji se očituje oslabljenim djelovanjem inzulina zbog inzulinske rezistencije te oslabljenim lučenjem inzulina zbog disfunkcije  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića gušterače (13, 15). Shematski prikaz mehanizma nastanka hiperglikemije u šećernoj bolesti tipa 2 prikazan je na *Slici 2*.

Inzulinska rezistencija je prvi pokazatelj šećerne bolesti tipa 2 jer se razvija puno prije pojave simptoma te ne mora biti povišenja razine glukoze u krvi koja je dovoljno visoka za postavljanje dijagnoze. Inzulinska rezistencija se javlja u perifernim stanicama (prvenstveno mišićnim i masnim stanicama) i jetri. Uzrokovana je genskim, kao i okolišnim čimbenicima. Okolišni čimbenici uključuju starenje, sjedilački način života, nepravilnu prehranu i pretilost. Kako se razvija inzulinska rezistencija,  $\beta$ -stanice povećavaju proizvodnju inzulina radi kompenzacije i održavanja razine glukoze u krvi u uskom rasponu koji je potreban za normalnu tjelesnu funkciju. Ako rezistencija na inzulin traje, s vremenom (obično godinama)  $\beta$ -stanice bilo zbog genskog defekta, toksičnosti glukoze i/ili lipida i/ili iscrpljenosti počinju propadati. Stoga i prije nastanka apsolutnog deficita inzulina, njegov relativni manjak (u odnosu na potrebe u uvjetima smanjene inzulinske osjetljivosti) može dovesti do privremene ili trajnije hiperglikemije. Ovo se osobito javlja u situacijama kad su prisutni dodatni čimbenici koji

pogoršavaju rezistenciju, kao na primjer upalna stanja, stres, uzimanje glukokortikoida, eksces u uzimanju ugljikohidrata i slično. Rezistencija na inzulin na staničnoj razini može biti posljedica mnogih uzroka, primjerice, u nekim genskim oblicima šećerne bolesti, mogu postojati abnormalnosti inzulinskih receptora pa se inzulin ne može vezati na receptor i tako ne aktivira potrebne reakcije unutar stanica. Nadalje, mogu postojati i genske abnormalnosti koje rezultiraju nedostatkom nekog od enzima uključenog u stvaranje inzulina. To ipak ne objašnjava sve patofiziološke mehanizme, budući da pretilost, starenje i sjedilački način života također utječu na razvoj šećerne bolesti. Sve pretile osobe imaju određeni stupanj inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije, ali ne razviju svi šećernu bolest. Razviju je samo oni s nekom genskom abnormalnošću, a i visoki udio visceralne, odnosno centralne pretilosti povećava vjerojatnost nastanka bolesti (13-15).

Progresivni nedostatak inzulina zbog disfunkcije  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića u šećernoj bolesti tipa 2 je drugačiji od nedostatka inzulina u šećernoj bolesti tipa 1 jer nije uzrokovan disfunkcijom imunskog sustava (14). Toksičnost glukoze i lipida smanjuje proizvodnju inzulina. Kako razina glukoze počinje izrazito rasti, bilo zbog iscrpljenosti  $\beta$ -stanica ili drugih čimbenika, dolazi do dodatnog oštećenja  $\beta$ -stanica zbog prekomjernog i dugog akumuliranja endogenih reaktivnih vrsta kisika (ROS – od engl. *Reactive Oxygen Species*). ROS izaziva kronični oksidacijski stres, a samim time i štetne učinke na većini tkiva, a pogotovo na stanice Langerhansovih otočića koje su među onim tkivima koja imaju najnižu razinu unutarnje antioksidacijske obrane. Više biokemijskih putova i mehanizama djelovanja (najmanje šest ih se ističe u literaturi) upleteni su u nastanak ROS (16). U šećernoj bolesti poremećen je i metabolizam masti koji dovodi do pojačane lipolize. Kad postoji nedostatak inzulina, enzim lipaza se aktivira u masnim stanicama te razgrađuje masti u trigliceride ili slobodne masne kiseline i glicerol. Trigliceridi su izrazito toksični za  $\beta$ -stanice jer uzrokuju oštećenja, gubitak broja i gubitak funkcije  $\beta$ -stanica (14, 17). Povećanjem oksidacije slobodnih masnih kiselina dolazi i do povećanog stvaranja ketonskih tijela. U slučajevima kad stvaranje ketonskih tijela nadmašuje potrošnju i eliminaciju mokraćom, dolazi do nakupljanja ketonskih tijela u plazmi i nastanka metaboličke acidoze (dijabetičke ketoacidoze). Dijabetička ketoacidoza je karakteristična za šećernu bolest tipa 1, dok se kod šećerne bolesti tipa 2, kao ozbiljna komplikacija, češće javlja hiperosmolarna koma bez ketoacidoze. Rijetka pojava ketoacidoze u šećernoj bolesti tipa 2 objašnjava se postojanjem dovoljne količine endogenog inzulina koji

inhibira lipolizu. Poremećaj metabolizma bjelančevina je prisutan, a samim time je i smanjena sinteza odnosno pojačan katabolizam bjelančevina jer organizam stvara veću količinu supstrata za glukoneogenezu. Uslijed toga dolazi do slabljenja organizma, a u djece može doći i do zaostajanja u rastu (18).



**Slika 2.** Prikaz mehanizma nastanka hiperglikemije u šećernoj bolesti tipa 2. Preuzeto i prilagođeno prema: Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. J diabetes metab, 2015;6:5.

## 1.5. Klinička slika šećerne bolesti

Klasični simptomi šećerne bolesti, poput poliurije, polidipsije i polifagije, obično se javljaju kod šećerne bolesti tipa 1, koja ima brzi razvoj teške hiperglikemije, kao i kod šećerne bolesti tipa 2 s vrlo visokom razinom hiperglikemije. Neobjašnjivo mršavljenje, umor i nemir te tjelesna bol također su uobičajeni znakovi neotkrivene šećerne bolesti. Doduše, ozbiljan gubitak težine ( $\geq 10\%$ ) uobičajen je samo kod šećerne bolesti tipa 1 ili kod šećerne bolesti tipa 2 koja ostane neotkrivena duže vrijeme. Simptomi u tipu 2, koji su blagi ili se postupno razvijaju

najčešće ostanu nezapaženi dok, ponekad, prvi simptomi šećerne bolesti tipa 2 znaju biti vezani uz kronične komplikacije šećerne bolesti (19).

## 1.6. Dijagnoza šećerne bolesti

Mjerenje koncentracije glukoze u krvi je glavni i ključni postupak kojim se postavlja dijagnoza šećerne bolesti. Prema smjernicama *American Diabetes Association* (a i *European Association for the Study of Diabetes* te *Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma*) dijagnoza šećerne bolesti se može postaviti na temelju vrijednosti glukoze u krvi natašte, mjerenjem vrijednosti glukoze u testu oralnog opterećenja glukozom (OGGT), mjerenjem vrijednosti glukoze u krvi koja je uzeta bilo kada (takozvana „random“ koncentracija glukoze) te mjerenjem vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c).

**Mjerenje vrijednosti glukoze u krvi natašte** podrazumijeva uzorak krvi koji je uzet nakon što osoba barem 8 sati prije vađenja krvi nije konzumirala hranu ili piće (osim vode).

**Test oralnog opterećenja glukozom** se izvodi tako da osoba natašte popije otopinu 75 grama glukoze u vodi te se prije i 2 sata nakon opterećenja glukozom određuje vrijednost glukoze u krvi.

**Uzimanje uzorka krvi bilo kada**, odnosno „random“, u kombinaciji sa simptomima šećerne bolesti (poliurija, polidipsija, polifagija, nenamjerni gubitak tjelesne mase), može se koristiti za dijagnozu, no načešće se provjerava jednom od ostalih metoda (2, 20).

**Glikirani hemoglobin (HbA1c)** je frakcija adultnog hemoglobina A koja korelira s prosječnom razinom glukoze u krvi pojedinca u prethodna dva do tri mjeseca, što je zapravo predviđeno poluvrijeme života crvenih krvnih stanica (21).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, prema *American Diabetes Association*, su: koncentracija glukoze u krvi **natašte**  $\geq 7.00 \text{ mol/l}$  ili OGTT- koncentracija glukoze **nakon 2 sata**  $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$  ili **HbA1c**  $\geq 6.5\%$  ili kod bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije kod kojih je **slučajna ("random") koncentracija glukoze**  $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ . Isto tako je važno naglasiti da su postavljanje dijagnoze šećerne bolesti potrebna minimalno 2 odvojena mjerenja.

**Predijabetes** je stanje u kojemu nisu zadovoljeni kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti. Međutim, koncentracija glukoze u krvi je ipak povišena iznad normalnih

referentnih vrijednosti. Kod osoba s predijabetesom postoji veća vjerojatnost od razvoja šećerne bolesti i veći rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti kasnije tijekom života. Kod takvih osoba, također, često se nalazi hipertenziju, povišenu tjelesnu težinu odnosno pretilost (posebice abdominalna ili visceralna pretilost) te dislipidemiju (povišeni trigliceridi i LDL i/ili sniženi HDL kolesterol).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze predijabetesa, prema *American Diabetes Association*, su: koncentracija glukoze u krvi natašte: **5.6-6.9 mmol/l**, OGTT- koncentracija glukoze u krvi nakon 2 sata: **7.8-11.0 mmol/l**, HbA1c: **5.7-6.4 %**. Također treba napomenuti da brojne svjetske organizacije uključujući i Svjetsku Zdravstvenu Organizaciju (WHO) uzimaju vrijednost glukoze od **6.1-6.9 mmol/l** za kriterij predijabetesa (2).

## 1.7. Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti mogu se podijeliti na akutne i kronične.

### 1.7.1. Akutne komplikacije

U akutne komplikacije šećerne bolesti spadaju: hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, hiperglikemično hiperosmolarno stanje i laktična acidoza. Navedene komplikacije zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć i brzo djelovanje jer, u slučaju da se ne liječe ili ne prepoznaju, mogu rezultirati ozbiljnim, po život opasnim posljedicama (22).

**Hipoglikemija** je najčešća akutna komplikacija šećerne bolesti koju karakterizira prekomjerno sniženje glukoze u krvi. Niska razina glukoze u krvi najčešće je izazvana lijekovima (uglavnom inzulinom ili preparatima sulfonilureje), a može biti potencirana preskakanjem obroka, pojačanom tjelesnom aktivnošću, konzumiranjem alkohola ili utjecajem nekih lijekova koji se primjenjuju u liječenju ostalih bolesti. Hipoglikemija uzrokuje poremećaje funkcije većine organskih sustava, a u najvećoj mjeri mozga, kojemu je glukoza glavni izvor energije. Hipoglikemija je definirana koncentracijom glukoze u krvi **< 3,9 mmol/L**, mada ova vrijednost nije apsolutna i ista za sve osobe (23-25). U *Tablici 1.* je prikazana podjela hipoglikemije.



**Tablica 1.** Podjela hipoglikemije. Preuzeto i prilagođeno prema: Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. Am J Med. 2014;127:17-24.

<b>Blaga</b>	Prisutni su autonomni simptomi. Pojedinaac se može sam liječiti.
<b>Umjerena</b>	Prisutni su autonomni i neuroglikopenični simptomi. Pojedinaac se može sam liječiti.
<b>Teška</b>	Pojedincu je potrebna pomoć druge osobe. Može doći do gubitka svijesti. GUP je tipično <2,8 mmol/L.

GUP- glukoza u plazmi

Autonomni simptomi su znojenje, nervoza, drhtanje, slabost, lupanje srca te glad. Ovi simptomi nastaju zbog aktivacije simpatikusa i izlučivanja adrenalina sa svrhom pojačanog lučenja šećera iz tjelesnih skladišta, jetre i mišića, u krv za potrebe opskrbe mozga energijom. U neuroglikopenične simptome spadaju vrtoglavica, zbunjenost, umor, slabost, glavobolja, neprilično ponašanje, nemogućnost koncentracije, oslabljeni vid i dvoslike, napadaji slični epileptičnima te na kraju koma. Posljedica se nedostatka glukoze u živčanom tkivu. Kod hipoglikemije, gdje osoba može sama sebe liječiti, najbolje je uzeti šećera u bilo kojem obliku, u obliku bonbona, tableta glukoze, voćnog soka, vode s nekoliko žličica šećera ili čaše mlijeka. Kod osoba kojima je potrebna pomoć drugih jer je hipoglikemija teška ili produžena, a uzimanje šećera na usta nije moguće, daje se intravenski glukoza ili glukagon supkutano, da se spriječi teško oštećenje mozga (23, 26).

**Dijabetička ketoacidoza** nastaje najčešće kao posljedica greške u liječenju šećerne bolesti tipa 1 (neprimjerenost smanjene doze inzulina ili preskakanje obroka, često uz druge akutne bolesti), kao prvo javljanje neprepoznate šećerne bolesti tipa 1, infekcije te trauma (24). Uslijed nedostatka inzulina, pojačava se razgradnja masti koje se metabolizmom pretvaraju u ketokiseline (aceton, acetonska i beta-hidroksimaslačna kiselina), a koje služe kao alternativni izvor energije. Ketokiseline se zatim nakupljaju u krvi te uzrokuju metaboličku acidozu. Simptomi dijabetičke ketoacidoze u početku su umor, žeđ, učestalo mokrenje da bi zatim nastala mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, kompenzacijsko ubrzano i duboko disanje (Kussmalovo

disanje), ubrzani rad srca, pad tlaka, letargija, poremećaj svijesti te specifični zadah na aceton. Ukoliko izostane intervencija i glukoza u krvi nastavi rasti, neurološki poremećaji mogu progredirati u žarišne ispade, odnosno sve do kome i smrti. U laboratorijskim nalazima dominira hiperglikemija ( $>11$  mmol/L), ketonemija i ketonurija te metabolička acidoza (pH venske krvi  $<7.3$  ili bikarbonati  $<15$  mmol/L). U liječenju dijabetičke ketoacidoze glavno je nadoknaditi tekućinu te korigirati hiperglikemiju, acidozu i elektrolite (24, 28).

**Hiperglikemično hiperosmolarno stanje** je akutna komplikacija koja se uglavnom pojavljuje u starijih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. Praćena je visokom smrtnošću od oko 20%. Za razliku od dijabetičke ketoacidoze, kod hiperglikemičnog hiperosmolalnog stanja održano je endogeno lučenje inzulina dovoljno da suprimira lipolizu i razvoj ketoacidoze, ali ne i hiperglikemiju. Zbog toga, nema ketonemije, dok su koncentracija glukoze u krvi i osmolalnost tipično mnogo viši nego kod dijabetičke ketoacidoze (24,29). Hiperglikemično hiperosmolarno stanje obično nastaje nakon razdoblja simptomatske hiperglikemije s nedovoljnim unosom tekućine koji bi spriječio ekstremnu dehidraciju nastalu zbog obilne osmotske diureze uvjetovane teškom hiperglikemijom. Najčešći precipitirajući čimbenici su infekcije, akutni vaskularni incidenti i uporaba kortikosteroida. Klinička slika uključuje jaku dehidraciju, visoku hiperglikemiju i hipernatrijemiju uz visoku osmolalnost plazme. Liječenje je gotovo istovjetno liječenju dijabetičke ketoacidoze, s tim da ako pri rehidraciji upotrijebimo fiziološku otopinu NaCl-a, a osmolalnost ne pada unatoč pozitivnoj bilanci tekućine, prelazi se na hipotoničnu 0,45% otopinu NaCl. Najbolja i najbitnija preventivna mjera je edukacija pacijenata (29).

**Laktična acidoza** se pojavljuje u bolesnika sa šećernom bolešću i pridruženim drugim teškim bolestima u kojima postoji hipoperfuzija i hipoksija tkiva (sepsa, zatajivanje srca, zatajivanje jetre). Karakterizira ga nakupljanje laktata u tijelu, što dovodi od izrazito niskog pH krvi odnosno do pojave simptoma tipičnih za metaboličku acidozu. Također, može se pojaviti kod otrovanja salicilatima, etilenglikolom, metanolom te kod uzimanja metformina ako se ne poštuju kontraindikacije: oslabljena funkcija bubrega, bolesti jetre, zatajenje srca. Kliničkom slikom dominira opća slabost, mučnina, povraćanje, ubrzano i duboko disanje (Kussmalovo disanje) te poremećaj svijesti od stupora do kome. Liječi se, osim liječenja podležećih stanja, intravenskim davanjem bikarbonata i dijalizom (30).

### 1.7.2. Kronične komplikacije

Kronične komplikacije šećerne bolesti nastaju kao posljedica dugotrajne i neliječene ili slabo liječene šećerne bolesti, mada mogu nastati i kod osoba s vrlo dobrom glukoregulacijom (iako sporije i u blažem obliku). Kronične komplikacije su prvenstveno podijeljene u mikrovaskularne i makrovaskularne. **Mikrovaskularne komplikacije** tradicionalno uključuju dijabetičku neuropatiju, nefropatiju i retinopatiju, dok **makrovaskularne komplikacije** uključuju cerebrovaskularne bolesti, perifernu vaskularnu bolest te bolest koronarnih žila. Međutim, postoje i druge komplikacije šećerne bolesti. One koje ne spadaju striktno ni u jednu od dvije navedene skupine su smanjena otpornost na infekcije, otežano cijeljenje rana, zubne bolesti, češće bolesti štitnjače te komplikacije pri porodu kod žena s gestacijskim i preegzistentnim dijabetesom. One koje spadaju u obje skupine su sindrom dijabetičkog stopala koji je povezan s neuropatijom, perifernom vaskularnom bolesti te infekcijom (31).

**Dijabetička neuropatija** je komplikacija šećerne bolesti koja podrazumijeva oštećenje perifernog živčanog sustava kao posljedicu šećerne bolesti, bez drugih uzroka periferne neuropatije. U vrijeme postavljanja dijagnoze 1,4-11,6% bolesnika već ima dijabetičku neuropatiju, dok nakon 25 godina trajanja šećerne bolesti oko 50% bolesnika ima neki oblik dijabetičke neuropatije. Dužim trajanjem šećerne bolesti, lošijom regulacijom glikemije te starijom dobi bolesnika povećava se učestalost dijabetičke neuropatije. Hiperglikemija je osnovni uzrok, uz koju značajnu ulogu ima genska preosjetljivost te okolišni čimbenici. Šećerna bolest inducira metaboličke i hemodinamske defekte (mikroangiopatiju), koji su isprva uglavnom reverzibilni. Međutim, dužim trajanjem poremećaja dolazi do ireverzibilnih promjena koje izazivaju oštećenja gradivnih proteina živaca i okluziju *vasa nervorum*. Najčešći oblik neuropatije je distalna simetrična polineuropatija koja se očituje distalnim gubitkom osjeta i boli. Osim nje, postoje još proksimalna dijabetička neuropatija, kompresivne neuropatije, neuropatije moždanih živaca, trunkalna radikuloneuropatija i autonomna neuropatija. Najbolji način prevencije dijabetičke neuropatije je rana dijagnoza šećerne bolesti te dugoročna kontrola glikemije (32, 33).

Šećerna bolest je najčešći uzrok kroničnog zatajenja bubrega među stanovnicima razvijenih zemalja i zemalja u razvoju. **Dijabetička nefropatija**, koju još zovemo Kimmelstiel-Wilsonov sindrom (iako je dijabetička bolest bubrega nešto širi pojam), je nodularna dijabetička

glomeruloskleroza ili interkapilarni glomerulonefritis. Dijabetička nefropatija je klinički sindrom koji obuhvaća pojavu albuminurije ( $> 300$  mg/ dan ili  $> 200$  mcg/min) potvrđene u najmanje dva mjerenja u razmaku od 3 do 6 mjeseci, trajno i nepovratno smanjenje glomerularne filtracije te arterijsku hipertenziju. Težina oštećenja glomerula proporcionalna je glomerularnoj filtraciji, trajanju šećerne bolesti i regulaciji glikemije (30). Najbolja „terapija“ dijabetičke nefropatije je prevencija šećerne bolesti, a zatim kontrola glikemije, lipidemije i krvnog tlaka korištenjem blokatora angiotenzinskih receptora i ACE-inhibitora (angiotenzin konvertirajući enzim). U terminalnom stadiju, kada dođe do zatajenja bubrega, hemodijaliza i transplantacija bubrega ostaju jedine terapijske opcije (34).

**Dijabetička retinopatija** je najčešća mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedan od vodećih uzroka novonastale sljepoće radno sposobnih osoba u razvijenim zemljama. Prevalencija retinopatije u oba tipa šećerne bolesti povećava se s trajanjem same šećerne bolesti (35). Postoje dva oblika bolesti: neproliferativni i proliferativni.. Promjene se javljaju ovisno o kvaliteti regulacije glikemije nakon prosječno 10 godina trajanja šećerne bolesti. Neproliferativni oblik karakteriziran je strukturalnim propadanjem stijenki krvnih žila s posljedičnim nastajanjem mikroaneurizmi i točkastih krvarenja, ekstravazacije tekućine i krvi te lipida. Progresivnim rastom novostvorenog fibrovaskularnoga tkiva doći će do kontrakcija i povlačenja mrežnice s trakcijskom ablacijom mrežnice. To predstavlja najtežu i terminalnu fazu proliferativne dijabetičke retinopatije. Dijabetička retinopatija karakterizirana je progresivnim slabljenjem vidne oštine, naročito u pacijenata kod kojih se opisani procesi događaju u zoni centralne mrežnice (makula). Kao i kod ostalih kroničnih komplikacija šećerne bolesti, najbolja „terapija“ je prevencija, dok je, kad dođe do razvoja bolesti terapija izbora laserska fotokoagulacija (36, 37).

Temeljni patofiziološki mehanizam nastanka **makrovaskularnih kroničnih komplikacija** je ateroskleroza. Ateroskleroza nastaje kao posljedica kronične upale te ozljede stijenke perifernih ili koronarnih arterija. U osoba sa šećernom bolešću više je čimbenika koji pogoduju nastanku i kasnijoj progresiji aterosklerotske bolesti. To su hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertenzija, hiperkoagulabilnost, pojačana adhezija trombocita, povišena razina plazminogen aktivirajućeg faktora 1 te smanjeno stvaranje dušičnog oksida. Uslijed toga, 30% oboljelih od šećerne bolesti razvija koronarnu bolest, dok je rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti oko 6 puta veći u osoba sa šećernom bolešću u odnosu na opću populaciju. Nadalje, od

ukupnog broja bolesnika s srčanim udarom u anamnezi u Hrvatskoj, njih 45% ima šećernu bolest, dok od ukupnog broja bolesnika s moždanim udarom, njih 36% ima šećernu bolest. Također, oko 15% oboljelih od šećerne bolesti ima dijagnostički utvrđen nalaz periferne vaskularne bolesti. Zbog toga je prevencija aterosklerotskih čimbenika rizika najučinkovitija metoda liječenja. Prevencija aterosklerotskih čimbenika rizika uključuje provođenje zdravih životnih navika (prestanak pušenja, bavljenje fizičkom aktivnošću), normaliziranje arterijskog tlaka te normaliziranje glikemije i lipidemije (38,39).

## 1.8. Liječenje šećerne bolesti

Glavni neposredni cilj u liječenju osoba sa šećernom bolešću tipa 2 je uspješna regulacija glikemije, a posredni - smanjenje učestalosti komplikacija i produljenje životnog vijeka oboljelih. Smanjenjem hiperglikemije smanjuje se pojava i progresija mikrovaskularnih komplikacija, rezultati kliničkih ispitivanja su to nedvojbeno potvrdili. Međutim, utjecaj uspješne regulacije glikemije na kardiovaskularne komplikacije i dalje je dvojben. Vjeruje se da određena korist postoji, ali da je ona vjerojatno posljedica dugotrajne poboljšane kontrole svih čimbenika rizika. Zajedničke smjernice *American Diabetes Association* i *European Association for the Study of Diabetes* također preporučuju snižavanje HbA1c do 7,0% u većine oboljelih, kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih, ali i makrovaskularnih komplikacija. To se može postići održavanjem poželjnih vrijednosti glikemije nefarmakološkim (temeljnim) i farmakološkim mjerama (40,41).

### 1.8.1. Temeljne mjere liječenja

Temeljne mjere liječenja uključuju: edukaciju pacijenata, pravilnu prehranu i fizičku aktivnost.

**Terapijska edukacija** bolesnika sastavni je dio liječenja šećerne bolesti. Podučavanjem bolesnika o šećernoj bolesti, svladavanjem vještina terapije i samokontrole, kao i podukom o postupcima u suočavanju s problemima, bolesnika se motivira za brigu o vlastitom zdravlju. Osim toga, terapijska edukacija je usko vezana uz adherenciju bolesnika. **Adherenciju** kao pojam promiče Svjetska Zdravstvena Organizacija te predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje

bolesnika, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijete i/ili mijenjanja stilova života podudara s preporukama dogovorenim s liječnikom koji je propisao lijek. Važno je naglasiti da loša adherencija prema propisanoj terapiji ozbiljno ugrožava ishode liječenja te povećava mortalitet bolesnika. Procjenjuje se da je prosječna adherentnost bolesnika prema dugotrajnoj terapiji kod kroničnih bolesti u razvijenim zemljama oko 64,5% (41).

**Prehrana** koja se preporuča osobama oboljelim od šećerne bolesti mora biti raznovrsna i uravnotežena u unosu svih nutritijenata i namirnica. Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i s viškom tjelesne težine preporučeno je smanjiti ukupan unos kalorija. Sastav namirnica koje se unose trebao bi biti u omjeru: 50-60% ugljikohidrata, 20-30% masnoća i 15-20% bjelanjčevina. Međutim, najnovija istraživanja su pokazala da može doći do povišenja vrijednosti triglicerida pri omjeru od 60% ugljikohidrata te se zbog toga u zadnje vrijeme preporučuje još manji unos ugljikohidrata. Namirnice su svrstane u 6 osnovnih skupina, a za svaku se zna približan udio ugljikohidrata, masti i bjelanjčevina po jedinici te kalorijska vrijednost. Ovisno o potrebama svakog pojedinca, računa se dnevni unos na temelju tjelesne aktivnosti i ITM-a (Indeks tjelesne mase). Za osobe koje nisu na inzulinskoj terapiji, preporučuje se više manjih dnevnih obroka pri čemu je ručak obično najobilniji. Da bi prehrana bila potpuno prilagođena bolesniku odnosno da ju se koristi u sklopu liječenja, važno je uzeti podatke o dnevnom rasporedu rada i obroka, anamnestičke podatke o navikama, podatke o dotadašnjem načinu prehrane te materijalnim mogućnostima. Količina namirnica u obroku od velike je važnosti pa se preporučuje mjerenje količine namirnica u obroku bilo vaganjem ili pak mjerenjem žlicom/šalicom. Glavninu obroka treba činiti voće i povrće uz izbjegavanje konzumacije rafiniranih šećera (42, 43).

**Fizička aktivnost** je temeljna sastavnica ukupnoga programa liječenja šećerne bolesti i sprječavanja kardiovaskularnih komplikacija. U bolesnika sa šećernom bolešću, fizička aktivnost omogućuje višestruke koristi kao što su povećanje kardiorespiracijske sposobnosti, povećanje snage, smanjenje inzulinske rezistencije, poboljšanje glikemijske kontrole, unaprjeđenje lipidnoga profila te održavanje tjelesne mase. U liječenju i kontroli šećerne bolesti, fizička aktivnost ima temeljnu ulogu i bolesnici sa šećernom bolešću morali bi imati minimalno 150 minuta tjedno srednjega do snažnog intenziteta aerobnih vježbi. Isto tako, bolesnici sa šećernom bolešću, uključujući i starije, trebaju biti ohrabreni i potaknuti na vježbe snage, kao dodatak aerobnim vježbama uz početne instrukcije i redovan periodični nadzor trenera. Bolesnici sa šećernom bolešću, prethodno sjedilačkim načinom života i visokim rizikom za kardiovaskularnu

bolest trebali bi napraviti test opterećenja prije vježbi koje su intenzivnije od aerobnih vježbi žustroga hodanja (41).

### 1.8.2. Peroralna farmakološka terapija

Ako temeljnim mjerama pacijenti ne uspijevaju postići normoglikemiju, nužno je započeti s farmakološkim liječenjem. Kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, farmakološko liječenje uglavnom se započinje oralnim lijekovima. Na tržištu su trenutno u upotrebi ove skupine lijekova: derivati sulfonilureje, meglitinidi, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza, SGLT-2 inhibitori (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*), tiazolidindioni, inhibitori DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4 inhibitors*) i bigvanidi. Isto tako, važno je naglasiti da je moguće kombinirati navedene skupine lijekova s ciljem postizanja što boljeg učinka u kontroli glikemije (40, 44).

**Derivati sulfonilureje** djeluju tako da povećavaju otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače te smanjuju koncentraciju glukagona u serumu neizravnim inhibicijom uzrokovanom povećanim lučenjem inzulina. Otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače postiže se vezanjem derivata sulfonilureje visokim afinitetom za sulfonilurejske receptore (SUR) povezane s kalijским kanalima ovisnim o ATP-u (*adenozin trifosfat*), a koji se nalaze na membrani  $\beta$ -stanica. U derivate sulfonilureje novije generacije ubrajaju se glibenklamid, glipizid, gliklazid, glikvidon i glimepirid. Derivati SU imaju značajan potencijal izazivanja hipoglikemije pa je potrebno pažljivo ih rabiti u kardiovaskularnih bolesnika te u starijih bolesnika u kojih bi hipoglikemija bila izrazito opasna. Također, u bolesnika sa značajnim oštećenjem jetre ili bubrega postoji značajan rizik od hipoglikemije, uz napomenu da jedino glikvidon ima pretežno izlučivanje putem jetre pa ga se često koristi u bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije (45, 46).

**Meglitinidi** (derivati benzojeve kiseline) djeluju na sličan način kao i derivati sulfonilureje - moduliraju otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica reguliranjem izlaska kalija kroz kalijske kanale. U ovu skupinu ubrajaju se repaglinid i nateglinid. Zbog brzog početka djelovanja, ali i slabijeg afiniteta za receptor i brže disocijacije, indicirani su prvenstveno za kontrolu postprandijalnog porasta glukoze. Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima. S obzirom da ne sadržavaju sumpor u svojoj molekuli mogu se davati osobama koje su alergične na sumpor ili derivate sulfonilureje (45).

**Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza** su kompetitivni inhibitori crijevnih  $\alpha$ -glukozidaza koji smanjuju porast glukoze u krvi nakon obroka usporavanjem razgradnje i probave ugljikohidrata u gornjem dijelu tankog crijeva, a time i apsorpciju jednostavnih ugljikohidrata u donjem dijelu tankog crijeva. Akarboza je predstavnik ove skupine. Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze mogu imati značajnih gastrointestinalnih nuspojava (nadimanje, proljev i abdominalna bol), a relativno malo su potencijala u snižavanju glukoze u krvi. Međutim, u kombinaciji s ostalim oralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti postižu značajan i izražen učinak (8, 45).

**Inhibitori natrij-glukoznih kotransportera-2 (SGLT-2)** su novija skupina lijekova. Djeluju tako da inhibiraju SGLT-2 suprijenosnik, smanjujući reapsorpciju glukoze filtrirane u primarnu mokraću te smanjujući bubrežni prag za glukozu. Na takav se način povećava izlučivanje glukoze urinom i ujedno snižavaju povišene koncentracije glukoze u plazmi. Prema rezultatima metaanaliza kliničkih studija, primjenom SGLT-2-inhibitora postiže se snažan učinak na regulaciju glikemije uključujući prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,5 do 1,0%, uz velik postotak liječenih koji su postigli ciljni HbA1c < 7% dok pri tomu nema povećanog rizika od hipoglikemije. Imaju i kardioprotektivno djelovanje složenim, ne sasvim razjašnjenim, mehanizmima. Stoga su ovi lijekovi pogodni za primjenu u bilo kojoj fazi liječenja osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Najčešće nuspojave SGLT-2 inhibitora su vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava te poliurija ili polakisurija. Djelotvornost im ovisi o bubrežnoj funkciji te je smanjena u osoba koje imaju umjereno oštećenje bubrega dok su kod osoba s teškim bubrežnim oštećenjem nedjelotvorni (40,47).

**Tiazolidindioni (glitazoni)** smanjuje rezistenciju na inzulin. Tiazolidindioni su ligandi receptora za aktivator proliferacije peroksisoma gama (PPAR- $\gamma$ ). PPAR- $\gamma$  receptori moduliraju ekspresiju gena uključenih u metabolizam lipida i glukoze, prijenos signala potaknutih inzulinom te diferencijaciju adipocita i drugih stanica. Glavna mjesta djelovanja tiazolidindiona su u adipoznom (masnom) tkivu i jetri. Tiazolidindioni potiču unos i iskorištavanje glukoze te moduliraju sintezu lipidnih hormona ili citokina i drugih proteina uključenih u regulaciju energijskog metabolizma. Trenutačno postoje dva tiazolidindiona na tržištu, pioglitazon i rosiglitazon. Unatoč tome što su ovi lijekovi vrlo djelotvorni, neželjeni štetni učinci poput porasta tjelesne težine (1-3kg), kongestivnog zatajenja srca, povećanog rizika od prijeloma kostiju u žena te pogoršanja kardiovaskularnog rizika (pokazano samo za rosiglitazon), ograničuju njihovu širu uporabu (45).



**Inhibitori DPP-4** djeluju tako da inhibiraju enzime koji razgrađuju endogeni inkretinski hormon GIP te GLP-1. Uslijed toga dolazi do povećanja cirkulirajućih razina GIP-a i GLP-1 te time do povećanog otpuštanja inzulina i posljedičnog snižavanja koncentracije glukagona u ovisnosti o glukozi. Nuspojave su rijetke, a ako se jave to su onda najčešće infekcije gornjih dišnih puteva, nazofaringitis i glavobolja. Mogu se koristiti i kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem, ali im treba smanjiti dozu. Također, za njih je karakteristično da nemaju sklonost izazivanju hipoglikemije jer nemaju učinka pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi (48).

**Bigvanidi**, čiji je jedini predstavnik **metformin**, su prva linija farmakološkog liječenja te su ujedno i najčešće propisivani lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 diljem svijeta. Mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji s inzulinom ili drugim antidijabeticima (49). Metformin je detaljno prikazan u *odjeljku 1.8.5*.

### **1.8.3. Injektibilni neinzulinski lijekovi**

Agonisti GLP-1 receptora se vežu na GLP-1 receptor i aktiviraju ga, čime se pojačava lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače ovisno o glukozi. Primjenjuju se supkutano. Zbog razlika u molekularnoj strukturi naspram endogenog inkretinskog hormona ovi su lijekovi otporni na razgradnju DPP-4 enzimom, što rezultira dugim poluvijekom raspada u plazmi. Takav mehanizam djelovanja omogućuje postizanje znatno jačeg farmakološkog učinka jer postignuta koncentracija cirkulirajućega GLP-1 može biti viša i do osam puta. Primjenom agonista GLP-1 receptora, može se postići sniženje HbA1c u rasponu od 0,75 do 1,5% bez većeg rizika od pojave hipoglikemije, a dovode i do smanjenja tjelesne mase u rasponu od 2,8 do 4,8 kg. Osim smanjenja tjelesne mase, dolazi i do sniženja arterijskog tlaka (oko 8 mm/Hg) te do poboljšanja lipidnog profila. Kliničke studije za neke od predstavnika također pokazuju kardioprotektivni učinak. Od nuspojava najčešće se javlja mučnina, povraćanje, glavobolje i proljev, uglavnom na početku liječenja, te je prisutan rizik od nastanka akutnog pankreatitisa. Prvi odobreni GLP-1 agonist bio je eksenatid, a kasnije su razvijeni i liraglutid, dulaglutid, liksisenatid i semaglutid, Od nedavno je u kliničkoj primjeni i semaglutid u peroralnom obliku (40).

#### 1.8.4. Inzulinska terapija

Kod liječenje šećerne bolesti, posebno šećerne bolesti tipa 1, inzulin je nezamjenjiv i neizostavan lijek. Osobe sa šećernom bolešću tipa 2 znatno rjeđe započnu s inzulinom kao terapijom prvog izbora. Liječenje uglavnom počinje peroralnim antidijabeticima. S vremenom, nastankom iscrpljenja gušterače te djelomičnog ili potpunog manjka inzulina, kod dijela bolesnika inzulin će postati neizostavna terapija (50). Kod šećerne bolesti tipa 2, inzulinska terapija je potrebna kada kombinacija oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika ne postigne zadovoljavajuću regulaciju glikemije. Tu spadaju oboljeli koji, uz simptome, imaju prisutne visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina i oboljeli s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja im priječi primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika (2,40).

Danas se uglavnom rabi humani inzulin, koji se proizvodi genetskim inženjeringom, odnosno tehnologijom rekombinantne DNA. Iako se u nekim dijelovima svijeta još uvijek mogu pronaći pročišćeni animalni inzulini (goveđi, svinjski), u Hrvatskoj se danas isključivo upotrebljavaju pripravci humanog inzulina i inzulinski analozi. Zbog toga se danas javlja značajno manji broj komplikacija (alergijske reakcije na inzulin, stvaranje antiinzulinskih protututijela i lipoatrofične promjene) uzrokovanih inzulinskom terapijom (51).

Razlikuje se pet osnovnih tipova inzulinskih pripravaka: kratkodjelujući inzulini s relativno brzim nastupom učinka i relativno kratkim djelovanjem, ultrabrzodjelujući inzulini s vrlo brzom pojavom učinaka i djelovanjem kraćim od kratkodjelujućih, inzulin srednje dugog djelovanja, dugodjelujući inzulini sa sporim nastupom učinaka te bifazični ili predmiješani inzulini (45).

**Kratkodjelujući inzulin** je topljivi kristalinični cink-inzulin kratkog djelovanja koji se proizvodi tehnikama rekombinantne DNA. Na tržištu postoji regularni inzulin (pod tvorničkim nazivima Actrapid i Humulin R) čiji učinak počne unutar 30 minuta, vršne vrijednosti se postižu 2-3 sata nakon supkutane primjene te učinak traje 5-8 sati. Klinički nedostatak kratkodjelujućeg inzulina je da tijekom obroka glukoza u krvi naraste brže od inzulina, pa su posljedice postprandijalna hiperglikemija i povišeni rizik od kasne postprandijalne hipoglikemije. Da se izbjegnu ovakvi učinci, kratkodjelujući inzulin treba primijeniti 30-45 minuta ili više prije obroka. Jedini je inzulin koji se primjenjuje intravenski. (45,52).

Od **ultrabrzodjelujućih inzulina** danas su na tržištu dostupni inzulin lispro (Humalog), inzulin aspart (Novorapid) i inzulin glulizin (Apidra), a od prije nekoliko godina i nova verzija „ubrzanog“ asparta FIASP. Radi se o inzulinskim analogima, odnosno o izmijenjenoj molekuli ljudskog inzulina, najčešće zamjenom mjesta pojedinih aminokiselina čime se mijenjaju farmakodinamska i farmakokinetička svojstva. Ultrabrzodjelujući inzulini omogućuju - brzi nastup djelovanja i rani vršni učinak, čime se bolje oponaša normalno izlučivanje endogenog inzulina za vrijeme obroka. Također, uzimanje neposredno prije obroka olakšava glikemijsku kontrolu. Nakon supkutane primjene djeluju za 5-15 min, a učinak traje 3-5 sati (45,52).

**Inzulin srednje dugog djelovanja** je NPH (neutralni protamin Hagedorn) inzulin (Insuman basal, Humulin N). Nakon supkutane injekcije, proteolitički tkivni enzimi razgrađuju protamin i time se omogućuje postupnija apsorpcija inzulina. Početak djelovanja NPH inzulina je unutar 1 i pol sata nakon primjene, vršne vrijednosti se postižu u roku od 4 do 12 sati, dok ukupno djelovanje traje 18 – 20 sati. Primjenjuju se kao bazalni inzulini, najčešće u dvije dnevne doze. Najveći nedostatak NPH inzulina je nepredvidljivost i varijabilnost apsorpcije koja iznosi >50% (45, 52).

**Bazalni inzulinski analozi** su inzulini ultradugog djelovanja. Zbog takvog djelovanja najčešće se primjenjuju jedanput na dan. Kao i kod ultrabrzodjelujućih inzulinskih analoga, i ovdje su zamijenjene pozicije pojedinih aminokiselina i/ili dodani pobočni lanci na originalnu molekulu humanog inzulina. Prvi takav inzulin bio je inzulin glargin (Lantus), a danas su na tržištu dostupni i inzulin detemir (Levemir), inzulin degludec (Tresiba) te inzulin glargin U-300 (Toujeo). Početak djelovanja detemira i glargina je unutar 1-2 sata nakon primjene, a inzulin degludec djeluje 30-90 minuta nakon primjene. Dok je ukupno djelovanje detemira i glargina do 24 sata (detemira nešto kraće), inzulin degludec djeluje do 48 sati (40).

**Inzulini s bifazičnim djelovanjem ili predmiješani humani inzulini** dobijaju se miješanjem dviju vrsta inzulina. Na našem tržištu je prisutan Humulin M3, koji je mješavina/suspencija kratkodjelujućeg, regularnog inzulina (30%) i srednjedugodjelujućeg NPH inzulina (70%). Noviji bifazični pripravci sadržavaju ultrabrzodjelujuću komponentu umjesto regularnog inzulina i marketiraju se pod imenima Novomix „30“ (aspart/NPH) i Humalog Mix „25“ (lispro/NPH). Ranije su se koristili i predmiješani inzulini s drugačijim omjerima brze i srednjedugodjelujuće komponente. Svi su predviđeni isključivo za supkutanu primjenu. Primjenjuju se najčešće dva puta u danu, ali ponekad i jednom, triput pa čak i četiri puta.

Namijenjeni su kombiniranom pokrivanju inter- i post-prandijalne glikemije,. Iako su do prije nekoliko godina bili među najpropisivanim inzulini, njihova upotreba postupno opada (53).

Kod velikog broja osoba sa šećernom bolešću, ubrzo nakon uvođenja inzulina pojavljuju se smetnje s vidom, koje spontano nestaju nakon nekoliko dana. Uzrok su im prolazne osmotske promjene u leći oka koje izazivaju promjene glikemije tijekom liječenja inzulinom (51). Pojava hipoglikemije je, pak, najčešća nuspojava, koja je ujedno i glavni ograničavajući čimbenik uspješne regulacije glikemije. Najčešće nastaje ili zbog prevelike primijenjene doze inzulina u odnosu na konzumirani obrok ili zbog pretjerane tjelovježbe. Porast tjelesne težine (prosječno oko 4 kg) je, također, jedna od učestalijih nuspojava primjene inzulina (54).

Postoji više režima primjene inzulina. Kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, najčešća je kombinacija dugodjelujućeg inzulina koji se aplicira jednom ili dvaput u danu i kratkodjelujućeg inzulina koji se aplicira prije jela (uglavnom triput) te se ovisno o vrsti jela dodatno prilagođava. Ovakva shema korištenja se naziva **bazal-bolus inzulinski režim**, koji se zbog načina djelovanja najbližeg prirodnom, preferira za liječenje šećerne bolesti tipa 1. S druge strane, kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, sve češće se koristi tzv. **BOT** (*basal insulin supported oral therapy*) **shema**. Radi se o uvođenju bazalnog inzulina uz peroralnu terapiju. Ovisno o potrebama, kasnije se terapija može intenzivirati dodavanjem i prandijanog inzulina. (55).

### 1.8.5. Metformin

Metformin je u upotrebi još od 1950-ih, ali u značajnijem opsegu od 1990-ih godina, nakon objave velike UKPDS studije. Mehanizam njegova djelovanja uključuje prvenstveno smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize, dok u mišićima djeluje tako što povećava osjetljivost na inzulin. Poboljšanjem ulaska i iskorištavanja glukoze u perifernim stanicama te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevima dolazi do poboljšanja tkivne osjetljivosti na inzulin dok se posredno može poboljšati i funkcija  $\beta$ -stanica (41, 49). Metformin ima poluvijek eliminacije 1,5-3 sata, ne veže se za proteine u plazmi, ne metabolizira se, već se eliminira isključivo izlučivanjem bubrezima u aktivnom obliku. Zbog toga se kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom metformin nakuplja i, ovisno o dozi, povećava rizik od razvoja laktacidoze (45). Indiciran je u liječenju šećerne bolesti tipa 2 kao prvi izbor, uz

bazične principe liječenja koji uključuju dijetu i fizičku aktivnost, ukoliko ne postoje kontraindikacije. Terapija se uvodi postupno u svrhu smanjenja nuspojava. Odnos doze i učinka je linearan do doze od 2000 mg/dan. Doze veće od 2000 mg/dan tek neznatno povećavaju učinkovitost, a značajno povećavaju rizik od nuspojava pa je standardna doza koja se preporučuje (u onih kod kojih nije potrebna redukcija doze) upravo 2000 mg na dan. Preporučuje se započeti s dozom od 500 mg poslije večere, uz povišenje na  $2 \times 500$  mg, poslije doručka i večere, nakon prvog tjedna. U slučaju dobrog podnošenja, doza se može povećati na  $2 \times 1000$  mg, poslije doručka i večere. U slučaju nepodnošenja, primjenjuje se u nižoj dozi (41, 42). Osim za liječenje šećerne bolesti tip 2, indiciran je i kod visokorizičnih pacijenata s predijabetesom zbog toga što metformin smanjuje rizik od razvoja dijabetesa (7,2% apsolutno smanjenje rizika) te je povezan i s manjim gubitkom tjelesne težine. Također, znanstvena istraživanja podupiru uporabu metformina u liječenju sindroma policističnih jajnika te gestacijskog dijabetesa (49). Nuspojave su uglavnom prisutne u gastrointestinalnom traktu (mučnina, povraćanje, proljev, okus metala u ustima), i to u  $\leq 25\%$  bolesnika, a klinički dojam je da se češće javljaju kod pacijenata koji nepravilno uzimaju terapiju. Nuspojave su ovisne o dozi, najčešće se javljaju na početku terapije i obično su prolazne. U 3-5% bolesnika mora se prestati s terapijom zbog upornog proljeva. Tijekom dugoročne terapije metforminom smanjuje se apsorpcija vitamina B12 te se preporučuje godišnji pregled razine vitamina B12 i kompletne krvne slike (45, 49). Iako su nuspojave relativno česte, mogu se ublažiti pažljivim titriranjem doze, dobrom komunikacijom s pacijentima i upotrebom formulacija s produljenim oslobađanjem (49). Primjena metformina je kontraindicirana u bolesnika s kroničnim alkoholizmom, klirensom kreatinina nižim od 40 mL/min, pothranjenošću, hipoksičnim stanjima koja uključuju respiracijsku insuficijenciju, pankreatitis, kardijalnu insuficijenciju (NYHA 3/4), tešku insuficijenciju jetre, a ne preporučuje se ni upotreba u poodmakloj životnoj dobi. Isto tako, metformin valja izostaviti prije provođenja rentgenskih pretraga s uporabom jodnih kontrastnih sredstava te 24 sata prije, odnosno 48 sati nakon kirurškoga zahvata (41, 49).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Neadherentnost u uzimanju lijekova, kao i nuspojave lijekova, predstavljaju barijere uspješnom liječenju. Stoga je metformin, kao lijek prvog izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2, vrlo važan objekt adherencije i potencijalni uzročnik nuspojava.

Primarni cilj ovog presječnog istraživanja je utvrditi adherenciju uzimanja metformina i pojavnost nuspojava kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u ovisnosti o adherenciji. Sekundarni ciljevi istraživanja će utvrditi: povezanost učestalosti nuspojava s propisivačem terapije, vrstom pripravka metformina, informiranosti o šećernoj bolesti te regulaciji glikemije.

## 2.2. Hipoteze

1. Adherencija u uzimanju terapije metforminom ili pripravcima koji sadržavaju metformin će biti slaba
2. Učestalost nuspojava je češća kod bolesnika koji nepravilno uzimaju terapiju.
3. Učestalost nuspojava je češća kod bolesnika kojima propisivač terapije nije specijalist endokrinologije odnosno dijabetolog.
4. Postojat će razlika u pojavnosti nuspojava između različitih pripravaka metformina, neovisno o dozi
5. Učestalost nuspojava je češća kod pacijenata koji su lošije informirani o šećernoj bolesti.
6. Učestalost nuspojava je češća kod bolesnika čija je regulacija glikemije loša.

### **3. ISPITANICI I METODE**



### 3.1. Ispitanici

U svrhu ovog presječnog istraživanja prikupljeni su podaci pacijenata liječenih na Zavodu za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Najveći dio ispitanika anketiran je u izravnom fizičkom kontaktu u čekaonici Regionalnog centra za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma KBC-a Split, dijelu ispitanika podaci su uzeti iz registra Centra te su zatim anketirani telefonom, a manji dio ispitanika prikupljen je iz ordinacija obiteljske medicine. U ovom istraživanju uključeno je 107 bolesnika koji su liječeni od šećerne bolesti tipa 2 metforminom ili pripravcima koji sadržavaju metformin te su bili na dijabetološkom pregledu u razdoblju od 15.8.2021. do 15.9.2021. Svi postupci za provođenje ovog istraživanja odobreni su od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (2181-147/01/06/M.S.-21-02) (Prilog 1).

Kriteriji za uključenje u istraživanje su bili sljedeći:

- Potpisan informirani pristanak
- Muškarci i žene 18-99 godina starosti liječeni od šećerne bolesti tipa 2 metforminom ili pripravcima koji sadržavaju metformin

Kriteriji isključenja su bili sljedeći:

- Odbijeno potpisivanje informativnog pristanka
- Bolesnice koje boluju od gestacijske šećerne bolesti

### 3.2. Metode istraživanja

Za potrebe ovog presječnog istraživanja napravljen je poseban anketni upitnik. Anketni upitnik se sastoji od četiri dijela. Prvi dio je **opći** te uključuje: ime i prezime, spol, dob, težinu, visinu, ITM. Drugi dio se odnosi na **šećernu bolest** i uključuje pitanja o obiteljskoj anamnezi šećerne bolesti kod bolesnika, trajanju šećerne bolesti, zadnjem izmjerenom HbA1c i kreatininu, zadnjoj izmjerenoj glukozi natašte i postprandijalno te prosječnoj vrijednosti glukoze natašte i postprandijalno. Treći dio upitnika se odnosi na **liječenje šećerne bolesti metforminom i**

**pripravcima u kojima je sadržan metformin te ostalu terapiju.** Uključuje: aktualnu terapiju i dozu lijekova za šećernu bolest, trajanje aktualne terapije, terapiju prije aktualne, trajanje uzimanja ranije i razlog promijene terapije, prvu terapiju za šećernu bolest, trajanje, razlog promjene, postojanje nuspojava, vrsta i trajanje nuspojava način uzimanja terapije, izostavljanje terapije u posljednjih 7 dana pred ispunjavanje upitnika i općenito izostavljanje terapije, utjecaj jela na uzimanje terapije, propisivača terapije te ostale kronične bolesti i ostalu kroničnu terapiju. Posljednja, četvrta skupina pitanja odnosi se na **informiranost pacijenata.** Uključuje pitanja o informiranosti bolesnika o: šećernoj bolesti, svrsi liječenja metforminom, o potencijalnim nuspojavama metformina te o poželjnom načinu uzimanja metformina. (Prilog 2).

### **3.3. Statistički postupci**

Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je MedCalc (inačica 20.013, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postotci. Za opis numeričkih podataka koji slijede normalnu razdiobu korišten je prosjek i standardna devijacija dok su za podatke koji odstupaju od normalne razdiobe korišteni medijan te interkvartilni raspon. Distribucija je testirana Kolmogorov-Smirnovim testom, a za usporedbu kategorijskih varijabli korišteni su  $\chi^2$  test i Fischerov egzaktni test. Napravljeni su i univarijantni modeli linearne i logističke regresije. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

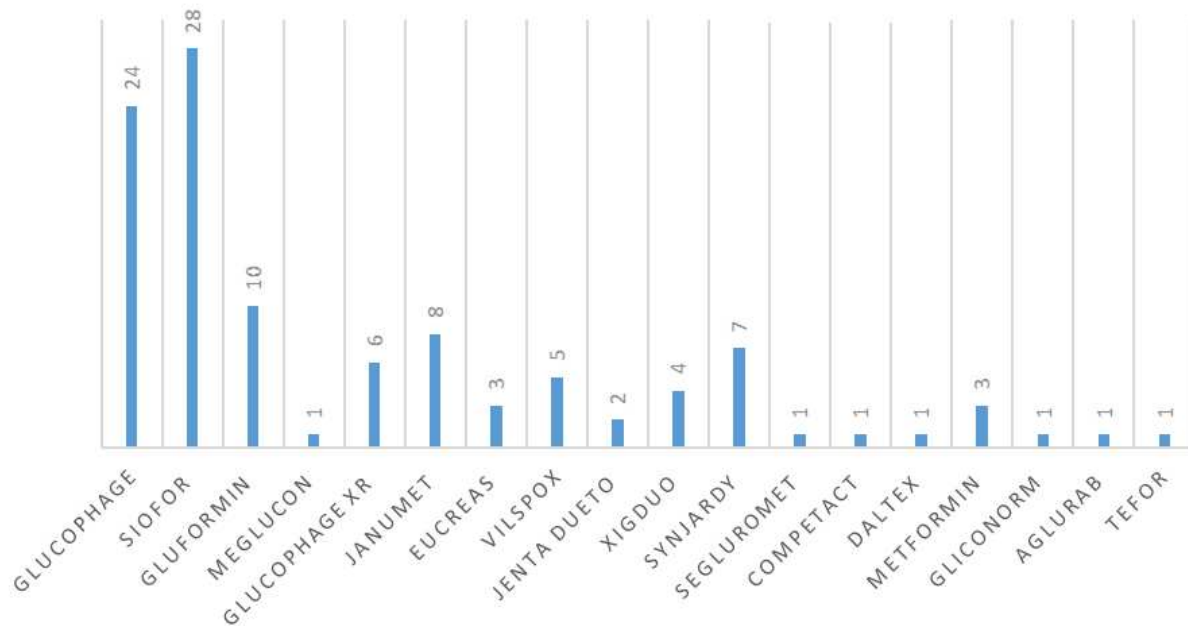
U istraživanje je uključeno ukupno 107 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2, od kojih 57 (53,27%) žene, a 50 (46,73%) muškarci. Medijan dobi ispitanika je 65 godina, uz interkvartilni raspon od 58 do 73 godine. Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima 75 (70,09%) ispitanika, a negativnu 32 (29,91%).

**Tablica 2.** Osnovne značajke ispitanika

<b>PARAMETAR</b>	<b>VRIJEDNOST</b>	
<b>Spol; n(%)</b>		
	<b>Muškarci</b>	50 (46,73)
	<b>Žene</b>	57 (53,27)
<b>Dob (godine) (Md, IQR)</b>		65 (58 do 73)
<b>Tjelesna masa (kg) (Md, IQR)</b>		85 (74 do 96,75)
<b>Tjelesna visina (cm) (Md, IQR)</b>		170 (165 do 179,75)
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>) (Md, IQR)</b>		28 (25,7 do 31,17)
<b>Trajanje šećerne bolesti (godine) (Md, IQR)</b>		11 (5 do 20)
<b>HbA1c (%) (Md, IQR)</b>		7,25 (6,60 do 8,60)
<b>Prosječni GUP natašte (mmol/L) (Md, IQR)</b>		7,00 (6,00 do 8,50)
<b>Prosječni GUP postprandijalno (mmol/L) (Md, IQR)</b>		8,80 (7,50 do 11,00)
<b>Kreatinin (μmol/L) (Md, IQR)</b>		77,5 (65,5 do 90,5)

Md - medijan, IQR – interkvartilni raspon, ITM - indeks tjelesne mase, HbA1c - glikirani hemoglobin,  
GUP - glukoza u plazmi

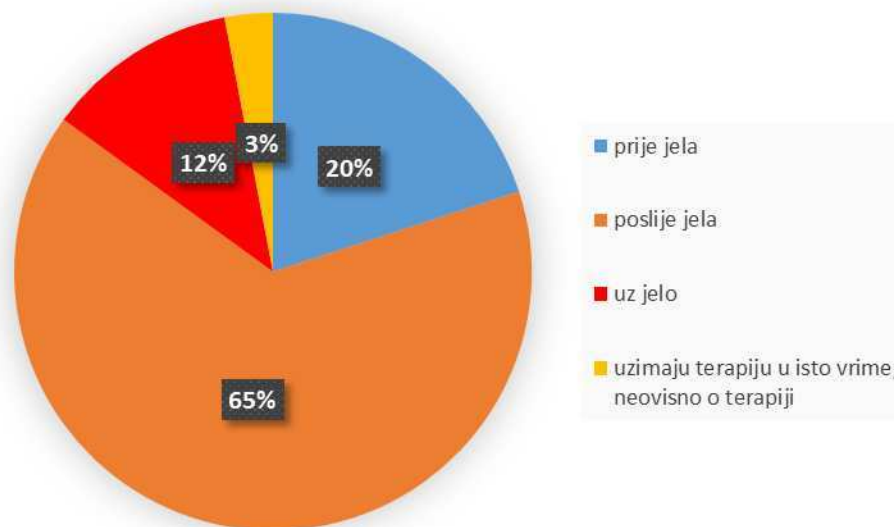
Lijek koji je najviše propisivan je Siofor i uzima ga 28 (26%) ispitanika, zatim slijedi Glucophage kojeg uzima 24 (22%) ispitanika. Na *Slici 3.* prikazan je detaljan prikaz broja ispitanika po terapiji.



**Slika 3.** Prikaz broja ispitanika po uzimanom lijeku koji sadržava metformin

Medijan uzimanja aktualnog lijeka je dvije godine, uz interkvartilni raspon od pola godine do sedam godina. Terapija je mijenjana, odnosno aktualni lijek nije prvi lijek koji sadržava metformin kod 55 (51,40%) ispitanika. Od tog broja, kod njih 27 (49,09%) lijek je promijenio liječnik iz nepoznatog razloga, u 12 (21,82%) ispitanika „lijek nije djelovao“, a kod 16 (29,09%) je promijenjen zbog nuspojava.

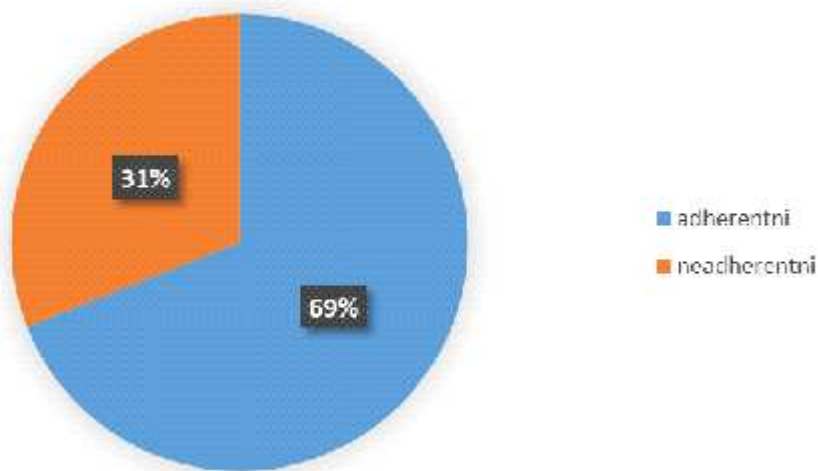
Gledajući vrijeme uzimanja terapije u odnosu na jelo, najviše ispitanika - 70 (65%) uzima terapiju poslije jela (ispravno), 12% uz jelo (prihvatljivo), 20% ispitanika uzima lijek prije jela (neispravno), a 3% uvijek u isto vrijeme, neovisno o jelu (neispravan način uzimanja). Na *Slici 4.* je prikazano kada ispitanici uzimaju terapiju.



**Slika 4.** Prikaz uzimanja terapije ovisno o obroku odnosno jelu

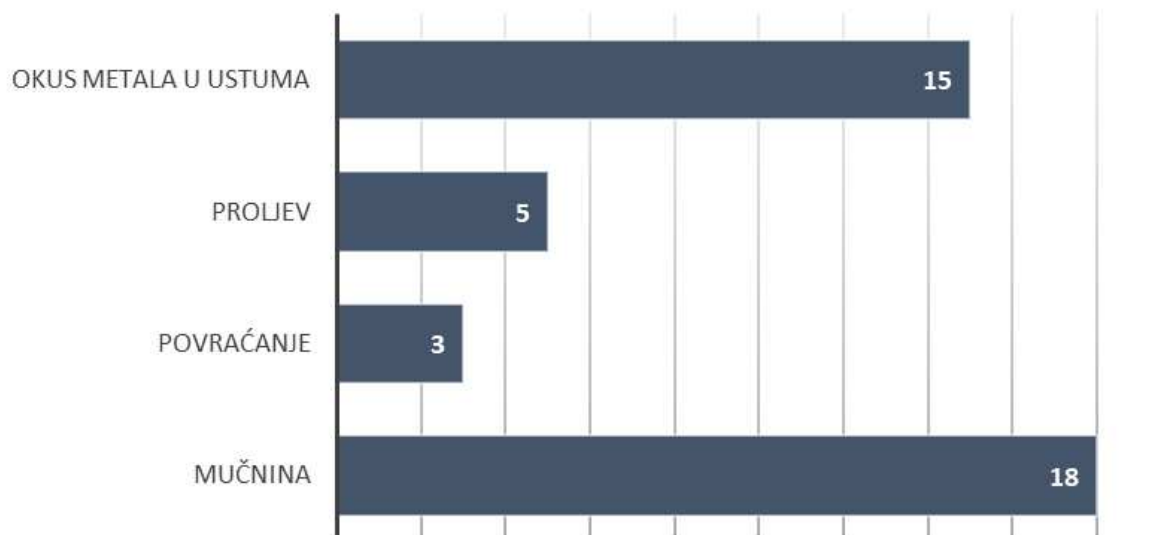
Većina ispitanika, njih 92 (86%), odgovorili su da u posljednjih 7 dana nisu preskočili uzimanje terapije dok je njih 14 (13,1%) reklo da su zaboravili uzeti terapiju te 1 (0,9%) ispitanik koji se izjasnio da je preskočio terapiju jer mu smeta. Isti ispitanik se jednako izjasnio i na pitanje je li inače preskače terapiju, 15 (14%) ispitanika je reklo da ponekad preskoče terapiju, a 91 (85,1%) ispitanik se izjasnio da ne preskače uzimanje terapije.

Ukupno 74 (69%) ispitanika pravilno uzima i ne preskače lijek te su u potpunosti adherentni dok 33 (31%) ispitanika ne uzima pravilno lijek ili ga preskače. Na *Slici 5.* je prikazana adherencija ispitanika.



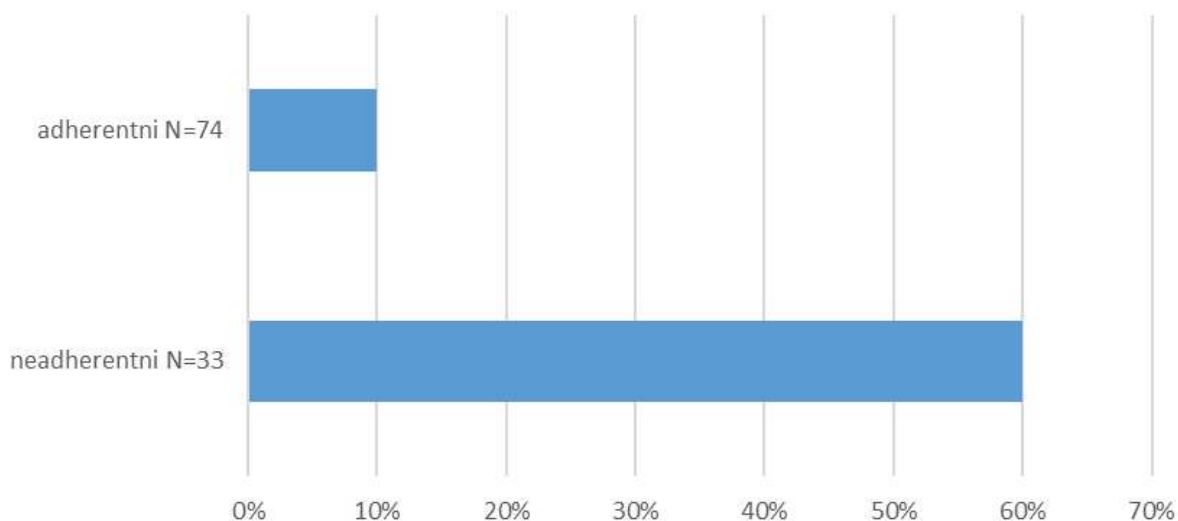
**Slika 5.** Prikaz adherencije ispitanika (N=107)

Dvadeset osam (26,2%) ispitanika je navelo da ima nuspojave prilikom uzimanja koje vezuju uz uzimanje aktualne terapije dok kod preostalih 79 (73,8%) ispitanika nije bilo nikakvih nuspojava. Na *Slici 6.* prikazana je učestalost pojedine nuspojave.



**Slika 6.** Prikaz učestalosti nuspojave (n=28)

Od adherentnih bolesnika (ukupno 74, odnosno 69%), njih 8 (10%) ima prisutne nuspojave. U skupini neadherentnih (ukupno 33, odnosno 31%), nuspojave se javljaju u 20 (60%) bolesnika. Na *Slici 7.* je prikazana prisutnost nuspojava kod adherentnih i neadherentnih ispitanika.



**Slika 7.** Prikaz prisutnosti nuspojava kod adherentnih (N=74) i neadherentnih (N=33) ispitanika

Kod 101 (94%) ispitanika vrsta, količina ili kalorijska vrijednost obroka ne utječe na modificiranje ili promjenu doze lijeka dok 6 (6%) ispitanika mijenja dozu lijeka u ovisnosti o tome što konzumiraju.



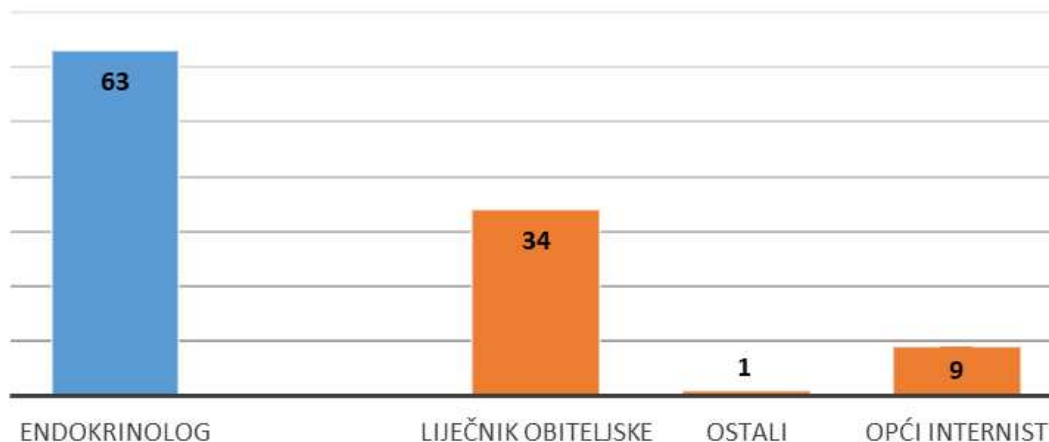
Analiza prisutnosti nuspojava ovisno o načinu uzimanja terapije Fischerovim egzaktnim testom prikazano je u *Tablici 3*.

**Tablica 3.** Analiza prisutnosti nuspojava ovisno o načinu uzimanja terapije

Varijable (N=107)	Prisutnost nuspojava (%)	Odsutnost nuspojava (%)	P*
<b>Način primjene terapije ovisno o obroku</b>			
Terapiju pije ovisno o obroku	25 (23,36)	79 (73,83)	} <b>0,0165</b>
Terapiju pije neovisno o obroku	3 (2,80)	0 (0)	
<b>Redoslijed uzimanja terapije ovisno o jelu *(N=104)</b>			
Prije obroka	13 (12,50)	8 (7,69)	} <b>&lt;0,001</b>
Poslije ili uz obrok	12 (11,54)	71 (68,27)	
<b>Preskakanje terapije</b>			
Ne preskaču terapiju	20 (18,69)	71 (66,36)	} 0,0293
Ponekad preskoče terapiju	8 (7,48)	8 (7,48)	
<b>Preskakanje terapije u zadnjih 7 dana</b>			
Ne preskaču terapiju	21 (19,63)	71 (66,36)	} 0,0630
Ponekad preskoče terapiju	7 (6,54)	8 (7,48)	

\*Fisherov egzaktni test

Propisivač terapije kod 63 (59%) ispitanika je specijalist endokrinologije, odnosno dijabetolog, dok su kod 44 (41%) ispitanika to ostali specijalisti (liječnik obiteljske medicine, opći internist i ostali). Na *Slici 8.* prikazana je detaljna podjela s obzirom na propisivača.



**Slika 8.** Prikaz ispitanika ovisno o propisivaču terapije

Kod skupine ispitanika kojima je specijalist endokrinologije odnosno dijabetolog propisao terapiju nuspojave se javljaju u 24% slučajeva, dok kod onih kojima su terapiju propisali ostali liječnici postoji nešto veća pojavnost nuspojava (30%), ali bez statističke značajnosti. Analiza prisutnosti nuspojava ovisno o propisivaču prikazana je u *Tablici 4.*

**Tablica 4.** Analiza prisutnosti nuspojave ovisno o propisivaču

Varijable (N=107)	Prisutnost	Odsutnost	P*
	nuspojava (%)	nuspojava (%)	
<b>Propisivač terapije</b>			0,5125
<b>Dijabetolog</b>	15 (14,02)	48 (44,86)	
<b>Drugi specijalist</b>	13 (12,15)	31 (28,97)	

\*Fisherov egzaktni test

Ispitanici su procijenili vlastitu informiranost o šećernoj bolesti na skali od 1 (nedovoljno) do 5 (odlično) s prosječnom ocjenom  $3 \pm 0,95$ . U *Tablici 5.* smo prikazali samoprocjenu informiranosti ispitanika.

**Tablica 5.** Samoprocjena informiranosti

Parametar	Ispitanici (N=107) (Md, SD)
<b>Informiranost o šećernoj bolesti</b>	$3 \pm 0,95$
<b>Informiranost o svrsi liječenja</b>	$3 \pm 1,16$
<b>Informiranost o nuspojavama</b>	$2 \pm 1,36$
<b>Informiranost o načinu uzimanja</b>	$4 \pm 1,10$

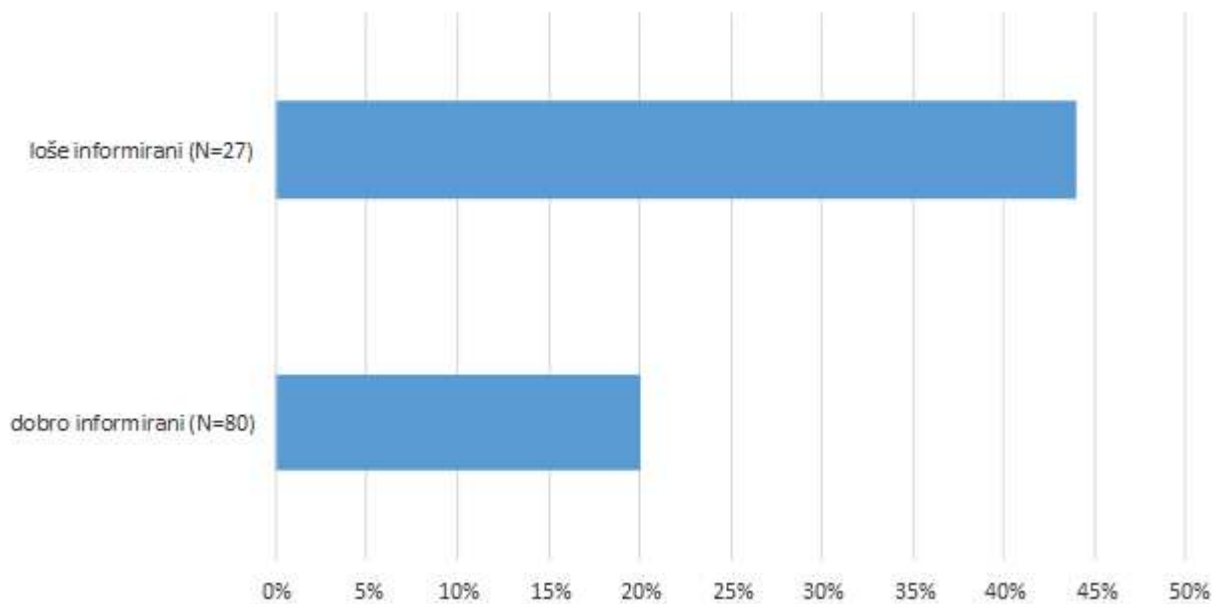
1 - nedovoljno, 2 - dovoljno, 3 - dobro, 4 - vrlo dobro, 5 - odlično

Testiranjem razlika među skupinama lošije i bolje informiranosti pokazano je da postoji statistički značajna razlika u pojavnosti nuspojava kod informiranosti o šećernoj bolesti, o svrsi liječenja te o načinu uzimanja terapije dok se informiranost o nuspojavama nije pokazala statistički značajnom u odnosu na pojavnost nuspojava. Analiza odnosa informiranosti o pojedinim parametrima prikazana je u *Tablici 6.*

**Tablica 6.** Univarijantna logistička regresija prisutnosti nuspojava s obzirom na informiranost

Varijable	P	OR	95% CI	
			Donji interval	Gornji interval
<b>Informiranost o šećernoj bolesti</b>	<b>0,009</b>	1,987	1,191	3,313
<b>Informiranost o svrsi liječenja</b>	<b>0,036</b>	1,518	1,028	2,241
<b>Informiranost o nuspojavama</b>	0,092	1,337	0,953	1,875
<b>Informiranost o načinu uzimanja terapije</b>	<b>0,005</b>	1,754	1,187	2,592

Grupiranjem ispitanika u skupine lošije informiranih (ocjena 1-3), 27 (25%) ispitanika, te bolje informiranih (4-5), 80 (75%) ispitanika, u odnosu na informiranost o načinu uzimanja terapije (koja pokazuje statistički najznačajniju razliku), pojavnost nuspojava u skupini lošije informiranih je 12 (44%), a skupini bolje informiranih je 16 (20%). Na *Slici 9.* prikazana je pojavnost nuspojava u skupini lošije informiranih o načinu uzimanja lijeka te u skupini bolje informiranih ispitanika.



**Slika 9.** Prikaz prisutnosti nuspojava u skupini lošije informiranih (N=27) te u skupini bolje informiranih (N=80) ispitanika

Značajna povezanost nuspojava primjećuje se i u odnosu na prosječne i zadnje izmjerene vrijednosti glukoze u plazmi natašte i postprandijalno, dok vrijednost HbA1c nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na učestalost nuspojava. U *Tablici 7.* prikazana je univarijantna logistička regresija parametara glukoregulacije s obzirom na prisutnost nuspojava.

**Tablica 7.** Univarijantna logistička regresija prisutnosti nuspojava s obzirom na pojedine parametre

Varijable	<i>P</i>	OR	95% CI		
			Donji interval	Gornji interval	
<b>Spol</b>					
	<b>Žene</b>	1			
	<b>Muškarci</b>	0,160	0,528	0,216	1,287
<b>BMI</b>	0,277	0,9975	0,930	1,021	
<b>HbA1c</b>	0,106	0,799	0,608	1,049	
<b>Zadnja vrijednost GUP natašte</b>	<b>0,049</b>	0,826	0,684	0,999	
<b>Prosječna vrijednost GUP natašte</b>	<b>0,030</b>	0,797	0,650	0,978	
<b>Zadnja vrijednost GUP postprandijalno</b>	<b>0,030</b>	0,813	0,675	0,980	
<b>Prosječna vrijednost GUP postprandijalno</b>	<b>0,031</b>	0,806	0,662	0,981	
<b>Trajanje terapije</b>	0,081	1,092	0,989	1,206	
<b>Vrijednosti kretinina</b>	0,519	1,007	0,986	1,028	

Ne postoji značajna povezanost nuspojava ovisnih o pripravcima metformina. U *tablici 8.* je detaljno prikazana analiza prisutnosti nuspojava ovisno o pripravku metformina neovisnog o dozi.

**Tablica 8.** Analiza prisutnosti nuspojava ovisno o pripravku metformina neovisnog o dozi

Varijable (N=107)	Prisutnost	Odsutnost	P*
	nuspojava (%)	nuspojava (%)	
<b>Vrsta terapije</b>			
<b>Glucophage</b>	6 (25)	18 (75)	0,883
<b>Ostali lijekovi</b>	22 (26,5)	61 (73,5)	
<b>Siofor</b>	11 (39,3)	17 (60,7)	0,086
<b>Ostali lijekovi</b>	17 (21,5)	62 (78,5)	
<b>Gluformin</b>	2 (20)	8 (80)	0,6427
<b>Ostali lijekovi</b>	26 (26,8)	71 (73,2)	
<b>Glucophage, Siofor i Gluformin</b>	19 (17,76)	43 (40,19)	0,268048
<b>Ostali lijekovi</b>	9 (8,41)	36 (33,64)	

\*  $\chi^2$  test

## **5. RASPRAVA**

Ovo istraživanje obuhvatilo je nešto veći broj žena 57 (53,27%) oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na muškarce kojih je 50 (46,73%). Prema IDF-ovom (*International Diabetes Federation*) Diabetes Atlasu iz 2019. godine, prevalencija šećerne bolesti tipa 2 veća je kod muškaraca za 0,6% a predviđa se da će ona u narednom desetljeću još više porasti u odnosu na žene (9). Veći broj žena u ovom istraživanju, osim samom veličinom uzorka, uvjetovan je, među ostalim, i većom suradljivošću žena pri samom anketiranju.

Pojava nuspojava je jedna od bitnih barijera u postizanju dobre glukoregulacije kod osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2. Lijek prvog izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2 je metformin pa time raste i važnost nuspojava koje se javljaju upravo na ovaj lijek. Dosadašnje studije redom navode učestalost nuspojava kod primjene metformina u 10-30% bolesnika (primerice McCreight i suradnici navode učestalost oko 25% dok IDF (*International Diabetes Federation*) Diabetes Atlas iz 2019. godine navodi spomenuti raspon od 10-30% (9, 56). U ovom istraživanju nuspojave je prijavilo 28 ispitanika ili 26,1%, što se podudara s podacima iz navedenih studija.

Hipoteze našeg istraživanja su da je učestalost nuspojava povezana s adherencijom, posebice načinom uzimanja lijeka, zatim sa specijalizacijom liječnika koji je propisao terapiju te konkretnim pripravkom metformina koji bolesnik uzima.

Kako smo i pretpostavili (hipoteza 1), adherencija u uzimanju lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2 je bila, apsolutno gledajući, relativno loša – 69%, iako u usporedbi sa sličnim istraživanjima spada među ona s boljim rezultatima. Adherentnima smo, naime, definirali one bolesnike koji terapiju uzimaju redovito i na ispravan način (iza jela ili, nešto manje ispravno, za vrijeme jela). Adherencija je u skladu s očekivanjima, temeljenim na ranije objavljenim istraživanjima. Ovisno o zemlji, metodologiji istraživanja i definiciji adherencije, procjenjuje se da terapiju za šećernu bolest tipa 2 redovito i ispravno uzima 34-70% (57-59). Za pretpostaviti je, međutim, da anketirani bolesnici samom činjenicom da se kontroliraju, spadaju u skupinu suradljivijih te to predstavlja određeni bias u ovome istraživanju. Presječno istraživanje u populaciji svih osoba sa šećernom bolešću, a ne samo onih koji se javljaju na redovne kontrole, pokazalo bi, vjerojatno, znatno lošije rezultate.

Kod adherentnih ispitanika nuspojave su se javile u 10% slučajeva dok se kod neadherentnih javljaju s učestalošću od 60%. Čak šest puta veća učestalost nedvojbeno potvrđuje pretpostavku (hipoteza 2) da će lošije suradljivi bolesnici imati veću učestalost nuspojava. Dok je



logična pretpostavka da će nepravilno uzimanje (ono koje nije iza ili uz jelo) dovesti do veće učestalosti nuspojava, samo preskakanje terapije može imati dvosmjernu uzročnost. Iako izostavljanje lijeka, naizgled logično, smanjuje učestalost nuspojava, moguće je daupravo prisustvo nuspojava, svjesno ili podsvjesno, predstavlja razlog za preskakanje terapije. Ovu uzročno-posljedičnu vezu bilo bi dobro ispitati posebno dizajniranim istraživanjem.

Iako je proljev, prema literaturi (60), a i kliničkom iskustvu liječnika Centra, najvažnija i najčešća nuspojava, u ovom istraživanju najčešće prijavljena nuspojava bila je mučnina – javila se u 18 ispitanika (65%), dok se proljev javio u svega 17,9%, odnosno 5 ispitanika. Primijećene su i ostale nuspojave: okus metala u ustima i povraćanje. Ova razlika u pojavnosti tipa nuspojave vjerojatno je uzrokovana relativno malim brojem ispitanika te bi je trebalo testirati istraživanjem koji uključuje znatno veći broj ispitanika.

Zanimljive podatke dobili smo uspoređujući samoprocijenjenu informiranost ispitanika, kao i povezanost uže struke liječnika koji je propisao terapiju s učestalošću nuspojava. Pokazana je statistički značajno veća učestalost nuspojava kod lošije informiranih, dok ne postoji statistički značajna povezanost u odnosu na propisivača. Doduše, kad je u pitanju učestalost nuspojava u odnosu na propisivača postoji statistički neznajni trend koji potvrđuje tezu da, ukoliko je lijek propisao specijalist koji bi i sam trebao imati veće znanje o šećernoj bolesti i metforminu, postoji manja učestalost nuspojava. Iako neke studije (61-63) sugeriraju da nema razlike u kvaliteti skrbi između bolesnika liječenih kod liječnika obiteljske medicine i onih liječenih u dijabetološkim centrima, klinička iskustva s područja Dalmacije sugeriraju postojanje određenih razlika. Ovu bi tezu svakako trebalo testirati na većem uzorku. Sama edukacija bolesnika (koja pokazuje statistički značajan upliv na pojavnost nuspojava) teoretski bi trebala biti bolja kod bolesnika koji su pod kontrolom dijabetologa. Mogući bias u ovom istraživanju predstavlja činjenica da je disproporcionalno veći broj bolesnika regrutiran u Centru za dijabetes koji podrazumijeva dijabetološku skrb, neovisno o prvom propisivaču terapije.

Očekivano, pojavnost nuspojava povezana je i sa samom kontrolom šećerne bolesti te raste s lošijom, a pada s boljom glukoregulacijom. Nuspojave uvjetuju neredovito i nepravilno uzimanje lijeka što izravno utječe na glukoregulaciju. S druge strane, lošija regulacija smanjuje motiviranost bolesnika da uzima lijekove te da ih uzima pravilno. Neke nuspojave, kao što je dugotrajni proljev, mogu i izravno utjecati na vrijednost glukoze u krvi putem patofizioloških mehanizama dehidracije, aktivacije simpatikusa i slično, a primjerice mučnina (neizravno i

proljevanje), može dovesti do preskakanja ili uzimanja nepotpunog obroka te posljedično hipoglikemije s utjecajem na samu glukoregulaciju. Iako literatura primarno navodi HbA1c kao najvažniju mjeru glukoregulacije (64), u našem istraživanju on nije pokazao statistički značajnu korelaciju s pojavnošću nuspojava, ali je utvrđena značajna veza s ostalim parametrima (prosječna i zadnje izmjerena glukoza u plazmi na tašte i postprandijalno). Ovo se može objasniti time što se HbA1c referira na duži vremenski period, dok se prosječna i zadnje izmjerena glukoza u plazmi odnose na kraći vremenski period i više koreliraju s aktualnim stanjem bolesnika. I ovdje bi veći uzorak vjerojatno pokazao značajniju povezanost HbA1c s učestalošću nuspojava s obzirom na primjetan trend povezanosti, ali statistički neznačajan.

U kliničkoj praksi primijećeno je da se različiti tvornički pripravci, unatoč činjenici da sadržavaju deklarativno istu aktivnu supstancu, kod pojedinih bolesnika različito podnose. To se objašnjava različitim pomoćnim supstancama koje se koriste u izradi lijekova. U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika, osim određenog signala kod Siofora. S obzirom na vjerojatno vrlo male razlike za utvrđivanje potencijalno statistički značajne razlike, bio bi potreban značajno veći uzorak.

Osim već navedenih, ograničenje studije predstavlja i sama forma – temeljena je na anketnom upitniku pa se postavlja pitanje iskrenosti pacijenata i točnosti odgovora (ispitanici mogu biti skloni davanju društveno prihvatljivih odgovora - na primjer prešućuju da preskaču uzimanje terapije ili navode lažno dobre vrijednosti glikemije). U tom je kontekstu i anonimizacija ograničavajući čimbenik jer je ispitavač pri anketiranju znao osobne podatke ispitanika čime nije bila omogućena potpuna anonimnost u trenutku prikupljanja podataka.

Zaključno, ovo je ispitivanje potvrdilo većinu hipoteza te može poslužiti kao polazna osnova za više drugih istraživanja, na većem uzorku i s preciznije i uže usmjerenim pitanjima. Pravilna i sustavna edukacija, kako o bolesti, tako i o lijekovima i o načinu njihovog uzimanja predstavlja nezaobilazni dio liječenja. Sustavna edukacija poboljšat će adherenciju, a pridržavanje uputa o pravilnom uzimanju lijekova smanjuje pojavnost nuspojava i pridonosi većem uspjehu terapije.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Adherencija u uzimanju terapije metforminom ili pripravcima koji sadržavaju metformin je relativno loša (69%)
2. Bolesnici koji neredovito i nepravilno uzimaju terapiju imaju veću učestalost nuspojava i to za 6 puta
3. Ne postoji statistički značajna učestalost nuspojava u ovisnosti o propisivaču terapije
4. Ne postoji statistički značajna učestalost nuspojava između različitih pripravaka metformina, neovisno o dozi
5. Učestalost nuspojava je češća kod pacijenata koji su lošije informirani o šećernoj bolesti.
6. Učestalost nuspojava je češća kod bolesnika čija je regulacije glikemije loša.

## **7. LITERATURA**

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539–53.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2021;42:13–28.
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A i sur. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:361–9.
4. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42:10–5.
5. Robitaille J, Grant AM. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med.* 2008;10:240–50.
6. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115:485–91.
7. Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med.* 2016;74:193–200.
8. Iminger-Finger I, Kargul J, Laurent GJ. Diabetes: Present and future. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017;88:196.
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9. izdanje.* Bruxelles, Belgija; International Diabetes Federation; 2019.
10. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73:181–5.
11. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Hzzj.hr [Internet]. Izvješće za 2020. godinu [citirano 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
12. Palicka V. Pathophysiology of diabetes mellitus. *EJIFCC.* 2002;13:140–4.
13. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab,* 2015;6:5.
14. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q.* 2004;27:113–25.

15. Siddiqui AA, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K. Diabetes: Mechanism, pathophysiology and management-A Review. *Int. J. Drug Dev. & Res.* 2013;5:1-23.
16. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem.* 2004;279:42351–4.
17. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik DL, Pipeleers DG. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes.* 2001;50:1771–7.
18. Gamulin S, Dusper B, Reiner Ž, Jonjić S, Lutkić A. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata U: Gamulin S, Dusper B. *Patofiziologija.* 8 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 194-205.
19. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res.* 2014;140:579–81.
20. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – definition, klassifikation, diagnose, screening und prävention. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131:6–15.
21. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights.* 2016;11:95–104.
22. Rewers A. Acute metabolic complications in diabetes, *Diabetes in America* 3. izdanje, NIH, 2018.
23. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Yale J-F, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2018;42:104–8.
24. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:222–32.
25. Lipsombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K i sur. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018;42:88-103.
26. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med.* 2014;127:17-24.
27. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:28–43.
28. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: Risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol.* 2003;2:95–108.

29. Frank L-A, Solomon A. Hyperglycaemic hyperosmolar state. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77:130-3.
30. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 2004;80:253–61.
31. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167.
32. Barada A, Vučković Rebrina S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Medix*. 2009;15:158-163.
33. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39(5):560–9.
34. Vujičić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž, Đorđević G, Rački S. Dijabetička nefropatija. *Medicina Fluminensis*. 2010;46:360-375.
35. Ioannou K. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *HORMONES*. 2017;16:351-61.
36. Kaštelan S, Tomić M, Mrazovac V, Pavan J, Salopek-Rabatić J, Lukenda A. Dijabetička retinopatija – čimbenici rizika i liječenje. *Medicina Fluminensis* 2010;46:48-54.
37. Ivanišević M. Oftalmologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str.166-69.
38. Boras J, Ljubičić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. *Medix*. 2009; 15: 136-142.
39. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Usporedba vodećim javnozdravstvenim problemima Hrvatskoj i Europskoj uniji Usporedba pokazatelja o vodećim javnozdravstvenim problemima u Republici. Publikacija, Zagreb, 2016.
40. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn*. 2016;138:1–21.
41. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*; 2011 .str. 8-34
42. Prašek M, Jakir A. Izračun prehrane u terapiji šećerne bolesti. *Medix*. 2009.15:177-184.
43. Sami W, Ansari T, Butt NS, Hamid MRA. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11:65–71.
44. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2005;118:27-34.



- 45.** Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-53.
- 46.** Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ. 2005;172:213–26.
- 47.** Monica Reddy RP, Inzucchi SE. SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Endocrine. 2016;53:364–72.
- 48.** Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:389.
- 49.** Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019;321:1926–7.
- 50.** Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. 2017;389:2239–51
- 51.** Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. Interna medicina 4.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 1244-264.
- 52.** Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ i sur. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17016.
- 53.** Zagrebačko dijabetičko društvo. Inzulinska terapija – kada, kako i zašto [Internet]. Zadi.hr. 2013 [citirano 2021]. Dostupno na : <https://www.zadi.hr/clanci/tip-2/inzulinska-terapija-kada-kako-i-zasto/>
- 54.** Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W i sur. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and Type 2 Diabetes: A population-based study of health service resource use. Diabetes Care. 2003;26:1176–80.
- 55.** Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S i sur. EADSG Guidelines: Insulin therapy in diabetes. Diabetes Ther. 2018;9:449-92.
- 56.** McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016;59:426–35.
- 57.** Horsburgh S, Barson D, Zeng J, Sharples K, Parkin L. Adherence to metformin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus in New Zealand. Diabetes Res Clin Pract. 2019;158:107902.
- 58.** Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabet Med. 2002;19:279–84.

59. García-Pérez L-E, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2013;4:175–94.
60. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010;122:112–20.
61. Rao DT, Sunio LK, Lo Y-J, Gossain VV. Comparison of the adherence to the american diabetes association guidelines of diabetes care in primary care and subspecialty clinics. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14:35.
62. Ismail H, Wright J, Rhodes P, Scally A. Quality of care in diabetic patients attending routine primary care clinics compared with those attending GP specialist clinics. *Diabet Med.* 2006;23:851–6.
63. Al-Rasheedi AAS. The role of educational level in glycemic control among patients with type II diabetes mellitus. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014;8:177–87.
64. Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1357-62.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi adherenciju pri uzimanju metformina i pojavnost nuspojava kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u ovisnosti o adherenciji te utvrditi povezanost učestalosti nuspojava s propisivačem terapije, informiranosti o šećernoj bolesti, regulaciji glikemije te vrsti pripravka metformina.

**Ispitanici i metode:** U svrhu ovog presječnog istraživanja ispitanici su anketirani u izravnom fizičkom kontaktu u čekaonici Regionalnog centra za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma KBC-a Split, dijelu ispitanika podaci su uzeti iz registra Centra te su zatim anketirani telefonom, a manji dio ispitanika prikupljen je iz ordinacija obiteljske medicine. U ovo istraživanje uključeno je 107 bolesnika.

**Rezultati:** Gledajući vrijeme uzimanja terapije u odnosu na jelo, najviše ispitanika 70 (65%) uzima terapiju poslije jela (ispravno), 12% uz jelo (prihvatljivo), 20% ispitanika uzima prije jela, a 3% u isto vrijeme neovisno o jelu (neispravan način uzimanja). Ukupno 74 (69%) ispitanika pravilno uzima i ne preskače lijek te su u potpunosti adherentni, dok 33 (31%) ispitanika ne uzima pravilno lijek ili ga preskače. Dvadeset osam (26,2%) ispitanika je navelo da ima nuspojave prilikom uzimanja koje vezuju uz uzimanje aktualne terapije dok kod preostalih 79 (73,8%) ispitanika nije bilo nikakvih nuspojava. Od adherentnih bolesnika (ukupno 74, odnosno 69%) njih 8 (10%) ima prisutne nuspojave. U skupini neadherentnih (ukupno 33, odnosno 31%) nuspojave se javljaju u 20 (60%) bolesnika ( $p < 0.001$ ). Postoji značajna povezanost pojavnosti nuspojava s informiranošću bolesnika: informiranost o šećernoj bolesti ( $p = 0,009$ ) informiranost o svrsi liječenja ( $p = 0,036$ ), informiranost o načinu uzimanja terapije ( $p = 0,005$ ). Informiranost o nuspojavama nije statistički značajno povezana s nuspojavama ( $p = 0,092$ ). Značajna povezanost nuspojava primjećuje se i u odnosu na prosječne i zadnje izmjerene vrijednosti glukoze u plazmi natašte ( $p = 0,049$ , odnosno  $0,030$ ) i postprandijalno ( $p = 0,030$ , odnosno  $0,031$ ), dok vrijednost HbA1c ( $p = 0,106$ ) nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na učestalost nuspojava. Nema značajne povezanosti nuspojava s vrstom lijeka koji sadržava metformin i propisivačem terapije.

**Zaključak:** Adherencija u uzimanju terapije metforminom ili pripravcima koji sadržavaju metformin je relativno loša (69%). Bolesnici koji neredovito i nepravilno uzimaju terapiju imaju veću učestalost nuspojava i to za 6 puta. Ne postoji statistički značajna učestalost nuspojava u ovisnosti o propisivaču terapije te o pripravku metformina, neovisno o dozi. Učestalost nuspojava

je češća kod bolesnika koji su lošije informirani o šećernoj bolesti te kod onih čija je regulacije glikemije loša.

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Adherence in metformin taking and occurrence of side effects in patients with type 2 diabetes

**Research objectives:** This study aimed was to determine the adherence of metformin and the incidence of side effects in patients with type 2 diabetes depending on adherence and to determine the relationship between the frequency of side effects with the prescriber, diabetes awareness, glycemic control and the type of metformin.

**Subjects and methods:** For this cross-sectional study, respondents were interviewed in direct physical contact in the waiting room of the Regional Center for Endocrinology, Diabetology and Metabolic Disorders, University Hospital of Split, some respondents were taken from the Center's register and then interviewed by phone, a smaller proportion of respondents were taken from a family medicine practice. 107 patients were included in this study.

**Results:** Looking at the time of taking therapy in relation to the meal, most respondents 70 (65%) take therapy after meals (correctly), 12% with meals (acceptable). 20% of respondents take before meals, and 3% at the same time regardless of meals (incorrect way). A total of 74 (69%) respondents take and do not skip the medication correctly and are completely adherent, while 33 (31%) respondents do not take the medication correctly or skip it. Twenty-eight (26.2%) subjects reported having side effects when taking a therapy while the remaining 79 (73.8%) subjects had no side effects. Of the adherent patients (a total of 74 and 69%, respectively), 8 (10%) had side effects. In the group of non-adherent (33 and 31%, respectively) side effects occur in 20 (60%) patients) ( $p < 0.001$ ). There is a significant correlation between the occurrence of side effects and patient information: information about diabetes ( $p = 0.009$ ), information about the purpose of treatment ( $p = 0.036$ ), information about how to take therapy ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** Adherence to metformin therapy or metformin-containing preparations is relatively poor (69%). Patients who take therapy irregularly and incorrectly have a higher frequency of side effects by 6 times. There is no statistically significant difference in frequency of adverse reactions depending on the prescriber and the formulation of metformin. The incidence of side effects is more common in patients who are less informed about diabetes and in those whose glycemic regulation is poor.

## **10. ŽIVOTOPIS**



#### OBRAZOVANJE:

- 2003. – 2011. Osnovna škola Vela Luka
- 2011. – 2015. Opća gimnazija Vela Luka
- 2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

#### STRANI JEZICI:

- engleski jezik – C1
- njemački jezik – B2
- talijanski jezik – A1
- slovenski jezik – A1

#### AKTIVNOSTI:

- Travanj – lipanj 2021. – stručna praksa na hitnom internom prijemu u Univerzitetnom kliničkom centru Ljubljana, Slovenija
- Lipanj 2021. – WINFOCUS Intro Ultrasound Life Support course
- Vozač B kategorija

## **11. PRILOZI**

Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/21-01/150  
Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-21-02

Split, 30.09.2021.

IZVOD  
IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 16/2021

10.

Doc.dr.sc. Mladen Krnić, dr.med. iz Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split je uputio Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

**" Adherencija u uzimanju metformina i pojavnost nuspojava kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2"**

Istraživanje za potrebe izrade diplomskog rada će se provesti u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split u trajanju od mjesec dana.

Suradnik u istraživanju je Josip Baković student Medicinskog fakulteta u Splitu.

Nakon razmatranja zamolbe, donijet je sljedeći

**Zaključak**

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO  
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA

ANKETA

Ime i prezime:

Spol:

Dob:

Težina:

Visina:

BMI:

Obiteljska anamneza za šećernu bolest ( Jeli neko u obitelji imao šećernu bolest ?): DA ili NE

Trajanje šećerne bolesti (Kad je dijagnosticirana ?):

Zadnja izmjerena vrijednost HbA1c:

Zadnja izmjerena vrijednost šećera na tašte:

Prosječna izmjerena vrijednost šećera na tašte:

Zadnja izmjerena vrijednost postprandijalno (nakon jela):

Prosječna izmjerena vrijednost postprandijalno (nakon jela):

Zadnji izmjereni kreatinin:

Terapija i doza za šećernu bolest:

Otkad je uzimate:

\*Što ste uzimali prije ove terapije ?

\*Koliko dugo ste je uzimali?

\*Zašto ste promijenili terapiju ?

Koja vam je bila prva terapija za liječenje šećerne bolesti:

\*Koliko dugo ste je uzimali?

\*Zašto ste promijenili terapiju ?

\*Je li bilo kakvih nuspojava ?

Način uzimanja terapije ( Kad ste jučer uzeli pripravak metformina ?):

1. Prije jela 2. Poslije jela 3. Za vrijeme jela 4. Nešto drugo

Jeste li u posljednjih tjedan dana preskočili terapiju?

Preskaćete li inače terapiju ?

Ako DA, Kad ste zadnji put preskočili ?

Koliko puta ste preskočili ?

## Prilog 2. Anketa

Ima li neka vrsta jela utjecaj na to kako i kad popijete lijek ?

Jeste li u zadnjih 7 dana imali mučninu, povraćanje, proljev, okus metala u ustima ?

Ako DA: Kad se javi ?

Koliko traje ?

Jeste li smanjivali terapiju ?

Tko vam je propisao ovaj lijek (liječnik obiteljske, specijalist endokrinolog/dijabetolog/ drugi specijalisti)?

Ostale bolesti:

Ostala terapija:

Kako biste ocijenili svoju informiranost o:

šećernoj bolesti	loše	1	2	3	4	5	dobro
svrsi liječenja ovim lijekom	loše	1	2	3	4	5	dobro
potencijalnim nuspojavama	loše	1	2	3	4	5	dobro
načinu uzimanja	loše	1	2	3	4	5	dobro

Kontakt telefon/mobitel: