

Farmakoterapija šećerne bolesti tip 2 u ordinaciji dijabetologa

Breko, Bruno

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:693243>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bruno Breko

**FARMAKOTERAPIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 U ORDINACIJI
DIJABETOLOGA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2024.

SADRZAJ

1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest	2
1.2. Podjela šećerne bolesti	2
1.3. Epidemiologija.....	2
1.4. Čimbenici rizika.....	3
1.5. Patofiziologija.....	4
1.6. Klinička slika	11
1.7. Komplikacije.....	12
1.8. Dijagnoza	15
1.9. Liječenje.....	16
1.9.1. Edukacija bolesnika	17
1.9.2. Pravilna prehrana	18
1.9.3. Tjelesna aktivnosti	18
1.9.4. Liječenje peroralnim hipoglikemicima	18
1.9.5. Liječenje parenteralnim lijekovima.....	21
1.9.6. Liječenje šećerne bolesti tip 1	22
1.9.7. Liječenje šećerne bolesti tip 2.....	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	27
2.1. Cilj istraživanja	28
2.2. Hipoteze	28
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	29
3.1. Ustroj istraživanja	30
3.2. Ispitanici.....	30
3.3 Postupci i metode.....	30
3.4. Statistička obrada podataka.....	30
4. REZULTATI.....	32
5. RASPRAVA	38
6. ZAKLJUČCI.....	42
7. LITERATURA	44
8. SAŽETAK	56
9. SUMMARY	58
10. ŽIVOTOPIS.....	60

ZAHVALA

Zahvaljujem dragoj mentorici prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir, dr. med. na nesebičnoj pomoći i savjetu, kako za vrijeme pisanja ovog rada tako i tijekom studiranja.

Hvala obitelji koja mi je uvijek bila podrška i sigurno utočište.

Hvala mojim prijateljima i kolegama s fakulteta koji su ove studentske dane učinili nezaboravnima.

POPIS KRATICA

MODY – Adultni oblik šećerne bolesti u mladoj dobi (engl. *Maturity-onset diabetes of the Young*)

IDF – Međunarodna Dijabetološka Federacija (engl. *International Diabetic Federation*)

Ca ATP-aze – Kalcij adenozintrifosfataze

GIP – O glukozi ovisan inzulinotropni peptid (engl. *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*)

GLP-1 – Glukagonu sličan peptid 1 (engl. *Glucagone Like Peptide 1*)

CNS – Središnji živčani sustav (engl. *Central Nervous System*)

DPP-4 – Dipeptidil peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4*)

IGF-1 – Inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *Insulin like Growth Factor 1*)

GLUT4 – Prijenosnik glukoze tip 4 (engl. *Glucose Transporter 4*)

IL-6 – Interleukin 6

IL-15 – Interleukin 15

IL-β – Interleukin β

TNF – Tumorski faktor nekroze (engl. *Tumor Necrosis Factor*)

TLRs – Trigliceridima bogati lipoproteini (engl. *Triglycerid-Rich Lipoproteins*)

LDL – Lipoproteini male gustoće (engl. *Low Density Lipoproteins*)

HDL – Lipoproteini visoke gustoće (engl. *High-Density Lipoproteins*)

VLDL – Lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. *Very-Low-Density Lipoproteins*)

VEGF – Faktor rasta vaskularnog endotela (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

OGTT – Oralni test tolerancije na glukozu (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

HbA1c – Hemoglobin A1c

ADA – Američka dijabetička udruga (engl. *American Diabetes Association*)

EASD – Europska udruga za proučavanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes*)

NYHA – Klasifikacija kardiološkog udruženja New York-a (engl. *New York Heart Association*)

GLP1 RA – Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon like peptide 1 receptor agonist*)

SGLT2 – Inhibitori kotransportera za natrij i glukozu (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*)

GFR – Stopa glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*)

NPH – Regularni humani inzulin s protaminom (engl. *Natural Protamine Hagedorn*)

BIS – Bolnički informacijski sustav

KBC – Klinički bolnički centar

ITM – Indeks tjelesne mase

NOAK – Novi oralni antikoagulansi

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. diabetes mellitus) obuhvaća skupinu metaboličkih poremećaja kojima je zajednička osobina kronična hiperglikemija (1). Poremećen metabolizam ugljikohidrata posljedično dovodi do poremećaja metabolizma masti i proteina.

1.2. Podjela šećerne bolesti

Prema patogenetskom procesu koji dovodi do hiperglikemije, šećerna bolest se može razvrstati u nekoliko kategorija: tip 1, tip 2 i drugi oblici dijabetesa uzrokovani genetskim faktorima, bolestima gušterače, endokrinopatijama, lijekovima i trudnoćom.

Tip 1 šećerne bolesti obilježen je prvenstveno apsolutnim nedostatkom inzulina. Mehanizam oštećenja beta stanica može biti idiopatski ili autoimuni (2). Tip 2 šećerne bolesti je skupina poremećaja obilježena relativnim nedostatkom inzulina uzrokovanim inzulinskom rezistencijom, poremećajem lučenja inzulina i pojačanom glukoneogenezom. Drugi oblici dijabetesa mogu se podijeliti u one uzrokovane genetskim faktorima poput adultnog oblika šećerne bolesti u mladoj dobi (engl. *Maturity-onset Diabetes of the Young*, MODY), zatim one uzrokovane bolestima gušterače koji remete njenu egzokrinu funkciju poput cistične fibroze, kroničnog pankreatitisa i hemokromatoze). Nadalje, drugi oblici dijabetesa mogu biti uzrokovani endokrinopatijama poput hipertireoze, Cushingovog sindroma, glukagonoma, feokromocitoma i akromegalije, zaraznim bolestima, trudnoćom te lijekovima: glukokortikoidima, tijazidskim diureticima, inhibitorima proteaza i nikotinskom kiselinom (2).

Šećerna bolest tip 1 najčešće nastaje uslijed oštećenja beta stanica gušterače autoimunim procesom i karakteriziran je manjkom inzulina. Kako se ovaj tip bolesti najčešće javlja kod djece i adolescenata ponekad se naziva i juvenilni dijabetes.

Dijabetes mellitus tipa 2 nije karakteriziran nedostatkom inzulina već inzulinskom rezistencijom.

1.3. Epidemiologija

Šećerna bolest je poprimila razmjere svjetske epidemije. Broj oboljelih osoba od dijabetesa neprestano raste i u direktnoj je vezi sa globalnom epidemijom pretilosti. To se prvenstveno odnosi na dijabetes tipa 2. Smanjena tjelesna aktivnost, konzumacija visoko kalorične hrane te posljedična pretilost direktno su povezani s porastom učestalosti dijabetesa tipa 2. Prema podacima Međunarodne Dijabetološke Federacije (engl. *International Diabetic Federation*, IDF) za 2021. godinu, 537 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću. Nešto više od 6,7 milijuna osoba godišnje umre zbog komplikacija šećerne bolesti (3). Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2023. bilo 395058 osoba sa šećernom bolesti. Od ukupnog broja dijabetičara, 87% čine bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti, 10% bolesnici s tipom 1 te svega 3% se odnosi na bolesnike s neodređenim i drugim tipovima šećerne bolesti. Prevalencija dijabetesa u Hrvatskoj iznosi 10,32%. Ranija istraživanja pokazuju kako u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu te se procjenjuje kako je ukupan broj oboljelih blizu 600000. Šećerna bolest je 4. vodeći uzrok smrti sa udjelom od 7,8 % u 2022. godini (4).

1.4 Čimbenici rizika

Čimbenici rizika za razvoj šećerne bolesti tip 2 mogu se podijeliti u nekoliko skupina i to su metabolički, genski i okolišni. Na neke od njih, poput genetskih, etničkih i obiteljskih nije moguće utjecati dok drugu skupinu čine oni na koje se može utjecati poput smanjene tjelesne aktivnosti, nezdrava prehrana te debljine (17, 18).

Etnicitet i pozitivna obiteljska anamneza povezani su većom učestalosti šećerne bolesti tipa 2. Osobito je povećana učestalost ove bolesti u Latino Amerikanaca i američkih domorodaca, Afroamerikanaca, Eskima i nekih manjih skupina (19, 20).

Genetska uvjetovanost šećerne bolesti tipa 2 potvrđena je brojnim istraživanjima, koja su pokazala kako se bolest u većini slučajeva razvija zbog genetskog poremećaja sekrecije inzulina, a u manjem broju slučajeva zbog smanjene inzulinske aktivnosti (21, 22). Brojni dokazi ukazuju na povezanost genetske predispozicije s razvojem šećerne bolesti tip 2. Rizik obolijevanja od šećerne bolesti tip 2 u općoj populaciji je oko 7%. U skupini u kojoj jedan roditelj boluje od šećerne bolesti rizik za razvoj iste raste na 40%, a ukoliko oba roditelja boluju od šećerne bolesti, rizik za razvoj bolesti je oko 70% (23).

Debljina podrazumijeva stanje povišenog indeksa tjelesne mase ITM iznad 30 kg/m². Ovo stanje je prepoznato kao najsnažniji čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tip 2 (24, 25) koje je povezano s razvojem inzulinske rezistencije (26). Pretpostavlja se kako učinak debljine, preko staničnog autoimunog mehanizma i među organske komunikacije pridonosi razvoju šećerne bolesti.

Tjelesna aktivnost prevenira i odgađa pojavu šećerne bolesti tip 2. Primarna korist je posredovana kontrakcijama mišića koje pojačavaju protok krvi, što dovodi do pojačanog ulaska glukoze u stanice (27). Nadalje, tjelesna aktivnost pridonosi smanjenju intraabdominalnog masnog tkiva koje uvjetuje razvoj inzulinske rezistencije (28). Konačno, tjelesna aktivnost dovodi do povećanja osjetljivosti perifernih tkiva na djelovanje inzulina uz smanjenje oksidativnog stresa i upale (29).

Ostali čimbenici rizika su dob iznad 45 godina, nezdrava prehrana, ne alkoholna jetrena steatoza te prethodna pojava gestacijskog dijabetesa.

1.5. Patofiziologija

U fiziološkim uvjetima, najvažniji izvor energije za potrebe organizma su ugljikohidrati. Ugljikohidrati se u krvi nalaze u obliku monosaharida, a od njih je najzastupljenija glukoza pri čemu se glukoza i smatra osnovnim izvorom energije. Uz to, mozak koristi glukozu kao glavni izvor energije. Osim glukoze u krvi, ugljikohidrati se nalaze pohranjeni kao energetska zaliha u tkivima u obliku glikogena.

U zdravih ljudi, koncentracija glukoze u plazmi kreće se u rasponu od 3,5 do 5,5 mmol/L (5). Razina glukoze u plazmi ovisi o procesima koji dovode do njenog ulaska ili izlaska iz plazme. Proces koji kontroliraju ulazak glukoze u plazmu su crijevna apsorpcija, glikogenoliza i glukoneogeneza u jetri. Suprotni procesi koji smanjuju koncentraciju glukoze u plazmi su unutarstanično iskorištavanje glukoze u procesima oksidacije, lipogeneze i glikogeneze. Ukoliko se ravnoteža ovih procesa u organizmu poremeti, dolazi do povećanja ili sniženja razina glukoze u krvi odnosno hiperglikemije ili hipoglikemije. U slučaju manjka glukoze tkiva se mogu koristiti i drugim izvorima za stvaranje energije. Neka tkiva kao mozak, mrežnica, eritrociti i zametni epitel koriste isključivo glukozu za zadovoljavanje energetskih potreba (5). Mozak se u slučaju dugotrajnog gladovanja može prilagoditi korištenju ketona kao izvora energije. Kako bi se osigurala optimalna opskrba organizma energijom neophodno je

razinu glukoze u plazmi održavati u optimalnom rasponu. Apsorpcija iz probavnog sustava je nestalna i ovisi o prisustvu glukoze u istom, što opet ovisi o sastavu, količini i učestalosti obroka. Gubitak glukoze iz organizma je zanemariv da bi ozbiljnije utjecao na razinu glukoze u plazmi stoga se osnovni mehanizam kontrole odvija na staničnoj razini. Presudnu ulogu tu ostvaruje inzulin koji omogućuje ulazak glukoze u stanice i tako ostvaruje hipoglikemijski učinak dok, suprotno njegovom učinku, djeluju glukagon, hormon rasta, kateholamini i glukokortikoidi. Inzulin na metabolizam ugljikohidrata djeluje hipoglikemijski i to ostvaruje na nekoliko načina. Inzulin ubrzava prijenos glukoze u stanice onih tkiva koja su osjetljiva na djelovanje inzulina. Osim toga, inzulin stimulira glikogenezu u jetri i skeletnim mišićima što dodatno snižava razinu glukoze u plazmi. Uz to, inzulin potiče lipogenezu u masnome tkivu i jetri što opet dovodi do hipoglikemijskog učinka. Inzulin je anabolički hormon koji uz sve navedeno, potiče i stvaranje mišićnih proteina. Anaboličko djelovanje inzulina u konačnici podiže razinu energetske zaliha organizma. Središnji organ za homeostazu ugljikohidrata je jetra. U njoj inzulin stimulira enzime za sintezu glikogena i inhibira one koji potiču glikogenolizu, što posljedično snižava razinu glukoze u plazmi. Nedostatak inzulina ili izostanak njegova učinka na tkiva dovodi do smanjenog iskorištavanja glukoze u tkivima i povećanog stvaranja glukoze u jetri.

Razvoj šećerne bolesti tip 2 prvenstveno je uzrokovan međudjelovanjem dvaju osnovnih čimbenika: nedovoljnom sekrecijom inzulina iz Langerhansovih otočića gušterače i nemogućnošću tkiva da odgovaraju na inzulinski podražaj. Lučenje i učinak inzulina mora biti usklađen s metaboličkim potrebama organizma. Bilo kakav poremećaj mehanizama povezanih sa sintezom i oslobađanjem inzulina, kao i narušen odgovor tkiva na djelovanje inzulina može dovesti do razvoja šećerne bolesti tip 2.

Organi uključeni u razvoj šećerne bolesti tip 2 su gušterača, jetra, bubreg, mozak, masno tkivo, skeletni mišići i tanko crijevo (30).

Nedovoljna sekrecija inzulina iz gušterače onemogućava ulazak glukoze u tkiva, a pojava inzulinske rezistencije potiče glukoneogenezu u jetri i smanjuje ulazak glukoze u tkiva. Ukoliko su oba procesa rano uključena u razvoj bolesti, onda veće značenje ima oštećenje gušterače (31, 32).

Oštećenje beta stanica nekada je podrazumijevalo isključivo smrt stanica. Danas je poznato kako je poremećaj u radu beta stanica u dijabetesu tip 2 povezan s međudjelovanjem okoline i brojnih puteva na molekularnoj razini o kojima ovisi biologija stanice (33). Obilježje

prekomjerne tjelesne težine je često hiperglikemija i hiperlipidemija koje stimuliraju kroničnu upalu i razvoj inzulinske rezistencije. Posljedično, beta stanice su izložene upalnom stresu, metaboličkom, oksidativnom i amiloidnom stresu, što može dovesti do njihovog oštećenja (34). Visoka razina slobodnih masnih kiselina i glukoze u krvi uzrokuju oštećenje beta stanica aktivacijom puta apoptotskog proteinskog odgovora (engl. *Apoptotic unfolded protein response pathway*, UPR) (35). Aktivacija UPR-a odvija se inhibicijom Ca ATP-aze sarkoplazmatskog retikuluma (engl. *Sarco/endoplasmatic Reticulum Ca²⁺ATP asa*, SERCA) koja mobilizira kalcij iz endoplazmatskog retikuluma. Uz to, biosinteza proinzulina i amiloid polipeptidaze povećava se zbog visoke razine glukoze, što ima za posljedicu nakupljanje nefunkcionalnog inzulina i amiloid peptidaze u beta stanicama dovodeći do stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva. Sve navedeno dovodi do aktivacije proapoptotskih signala i interleukina 1B, nakupljanja makrofaga i razvoja upale (33, 35). Neadekvatno stvaranje ili izlučivanje inzulina ili njegovih prekursora predstavlja osnovni mehanizam disfunkcije beta stanica i razvoja šećerne bolesti tip 2. Vrlo rijetko se dijagnosticiraju sekundarni oblici šećerne bolesti kao posljedica oštećenja Langerhansovih otočića nakon akutnog pankreatitisa, cistične fibroze, parotitisa, hemokromatoze i drugih bolesti.

Uloga probavnog sustava u regulaciji glikemije iznimno je značajna. Sekrecija inzulina nakon oralno primjenjene glukoze značajno je veća nego kod parenteralne primjene glukoze. Navedeni učinak posljedica je djelovanja inkretina koji uzrokuju 50-70% od ukupne sekrecije inzulina nakon oralne primjene glukoze. O glukozi ovisan inzulinotropni peptid (engl. *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*, GIP) i glukagonu sličan peptid 1 (engl. *Glucagone Like Peptide 1*, GLP-1) su inkretini koji imaju veliki utjecaj na regulaciju vrijednosti glukoze u plazmi (36, 37, 38). GLP-1 proizvode L stanice ileuma i kolona dok GIP proizvode K stanice duodenuma i jejunuma. GLP-1 i GIP učinak ostvaruju vezujući se na receptore na beta stanicama gušterače. GLP-1 inhibira sekreciju glukagona iz alfa stanica uzrokovanu hiperglikemijom. Uz to, GLP-1 pojačava sintezu inzulina pojačavajući umnažanje beta stanica i inhibirajući njihovu apoptozu (39). Dodatno, GLP-1 usporava pražnjenje želuca, stimulira sekreciju inzulina preko središnjeg živčanog sustava (engl. *Central Nervous System*, CNS) pojačavajući osjećaj sitosti. Osim toga indirektno pojačava osjetljivost tkiva na inzulin, a time i ulazak glukoze u stanice masnog i mišićnog tkiva. GIP djeluje inzulinotropno, ali povećava i lučenje glukagona, stimulira odlaganje masti i inhibira lučenje želučane kiseline. GIP potiče umnažanje beta stanica inhibirajući njihovu apoptozu (40). Inkretine u fiziološkim uvjetima brzo razgrađuje enzim dipeptidil peptidaza 4 (engl. *Dipeptidyl Peptidase-4*, DPP-4). Kod

bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 zabilježena je niska razina inkretinskog učinka. Izostanak ovog učinka objašnjava se na nekoliko načina i to nedovoljnom sekrecijom GLP-1, ubrzanom razgradnjom GLP-1 i GIP-a, te narušenim odgovorom tkiva na njihovo djelovanje (41). Bolesnici sa šećernom bolesti tip 2 imaju normalnu ili blago povišenu razinu GIP-a, dok je inzulintropni učinak GIP-a je smanjen, što ukazuje na neadekvatan odgovor na GIP poremećaj receptorske razine. Lučenje GLP-1 u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 je također smanjeno (42, 43).

Poremećaj bakterijske mikrobiote u tankom crijevu jedan je od čimbenika koji može dovesti do upale niskog intenziteta i inzulinske rezistencije (44, 45). Uz to, dovodi do poremećaja razine razgranatih aminokiselina i trimetilalanina koji remete ravnotežu glukoze i potiču razvoj šećerne bolesti tipa 2 (46, 47).

Poremećaj rada mitohondrija povezan je s razvojem šećerne bolesti tipa 2 (48). Starenje, genetske mutacije i oksidativni stres dovode do poremećaja rada mitohondrija. Ovi procesi su usko povezani s razvojem dijabetesa tip 2 (49, 50). U bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 pronađen je poremećaj regulacije gena uključenih u oksidativni metabolizam (51, 52). Srodnici bolesnika sa šećernom bolesti imaju narušene mitohondrijske procese oksidativne fosforilacije što je indikativno kako mitohondrijska disfunkcija može prethoditi razvoju same šećerne bolesti. (53). Postoji dvosmjerna povezanost disfunkcije mitohondrija i šećerne bolesti tip 2. Primarno, inzulinska rezistencija kao dio šećerne bolesti tipa 2 može uzrokovati mitohondrijsku disfunkciju dovodeći do nakupljanja slobodnih kisikovih radikala. S druge strane poremećaj rada mitohondrija može predodrediti bolesnike za razvoj šećerne bolesti tipa 2.

Inzulinska rezistencija na staničnoj razini podrazumijeva nedovoljan metabolički odgovor stanica koje reagiraju na inzulin, a na sistemskej razini slabiji učinak inzulina u cirkulaciji na razinu glukoze u krvi (54). Postoje dvije razine inzulinske rezistencije. Jedna je uzrokovana učinkom inzulinskih antagonista u plazmi, bilo zbog djelovanja kontraregulacijskih hormona ili nehormonskih spojeva koji remete inzulinske receptore ili prijenos signala. Druga nastaje zbog narušenog odgovora na inzulin u ciljnim tkivima (55). Postprandijalno, na učinak inzulina djeluju hormon rasta i inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *Insulin like Growth Factor 1*, IGF-1). U stanju gladovanja učinak inzulina suprimiraju glukagon, glukokortikoidi i kateholamini, s osnovnim ciljem sprječavanja razvoja hipoglikemije koju bi mogao uzrokovati inzulin. Omjer inzulina/glukagon ima vodeću ulogu u

ovoj regulaciji, ali utječe i na razinu fosforilacije niza enzima koji reguliraju signalne puteve. Kontraregulacijski hormoni imaju različite mehanizme djelovanja na metabolizam ugljikohidrata (5). Hormon rasta smanjuje broj inzulinskih receptora na površini stanice i time otežava ulazak glukoze u stanice.

Glukagon primarno djeluje preko jetre gdje ubrzava glikogenolizu i glukoneogenezu, procese koji za posljedicu imaju pojačano otpuštanje glukoze iz jetre. Ovaj učinak je kratkotrajan jer povišena razina glukoze u krvi potiče lučenje inzulina koji poništava učinak glukagona. Trajno povišenu razinu glukagona nalazimo kod glukagonoma, tumora alfa stanica gušterače. Glukagon stimulira hormon osjetljivu lipazu i dovodeći do lipolize. Ovaj mehanizam je posebno izražen kod šećerne bolesti tipa 1 kada uz nedostatak inzulina pridonosi nastanku dijabetičke ketoacidoze.

Glukokortikoidi djeluju na postreceptorske učinke inzulina smanjujući broj prijenosnika za glukozu. Uz to, glukokortikoidi stimuliraju lučenje glukagona, povećavaju razgradnju proteina čime podižu razinu aminokiselina u plazmi koje se onda koriste u procesu glukoneogeneze. Stimulacija glikoneolize dodatno pridonosi povišenju razine glukoze u krvi.

Kateholamini ostvaruju najizraženiji učinak od svih kontraregulacijskih hormona. Djeluju preko alfa i beta adrenergičkih receptora pri čemu adrenalin ostvaruje značajniji učinak. Učinkom preko alfa adrenergičkih receptora, adrenalin smanjuje lučenje inzulina. Preko beta adrenergičkih receptora kateholamini stimuliraju glikogenolizu i lipolizu, potiču lučenje glukagona i smanjuju ulazak glukoze u stanice skeletnih mišića (5).

U nehormonske antagoniste učinka inzulina ubrajaju se protutijela na inzulini i inzulinske receptore te povišena razina slobodnih masnih kiselina u krvi. Povišeno lučenje kontraregulacijskih hormona može dovesti do razvoja inzulinske rezistencije (56). Uz gušteraču, tri organa imaju osobito važnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije: jetra, masno tkivo i skeletni mišići.

Najvažniji čimbenik izvan gušterače koji utječe na razvoj inzulinske rezistencije jesu skeletni mišići (57). Inzulin potiče sintezu glikogena u mišićima povećavajući ulazak glukoze u stanice. Tri čimbenika koja mogu ograničiti ovaj proces su enzimi heksokinaza i glikogen sintaza, te prijenosnik glukoze tip 4 (engl. *Glucose Transporter 4*, GLUT4). Vezivanjem inzulina na inzulinski receptor na membranama mišićnih stanica, GLUT4 se premješta iz unutrašnjosti stanice na njenu membranu. Posljedično glukoza ulazi u stanicu i snižavajući razine u krvi (58). Mutacije koje zahvaćaju inzulinske receptore ili GLUT4, kao i poremećaji

signalnog puta dovode do povećane razine glukoze u cirkulaciji. Mutacije mogu oštetiti receptorsku tirozin kinazu što dovodi do narušenog učinka inzulina na mišićne stanice. Inzulinski receptor je transmembranska bjelančevina koja se sastoji od dvije alfa i dvije beta podjedinice (5). Mjesto vezanja inzulina je izvanstanična domena receptora tj. alfa podjedinica receptora. Beta podjedinica receptora prolazi kroz membranu stanice i završava u citoplazmi. Vezivanjem inzulina na receptor, kompleks inzulina i receptor ulazi u citoplazmu što se naziva internalizacija receptora. Ulaskom kompleksa inzulina i receptora u stanicu pokreće se niz učinaka inzulina na različite enzime što u konačnici dovodi do glikolize i glikogeneze i hipoglikemijskog učinka inzulina. Središnja mjesto među molekulama na koje postreceptorski djeluje inzulina zauzima enzim kinaza glikogen sintetaza 3 čiju fosforilaciju potiče inzulina potiskujući njegovu aktivnost (5). Poremećaji inzulinskih receptora mogu biti prirođeni i stečeni, dok stečeni mogu biti kvalitativni i kvantitativni. Primjer kvalitativnog poremećaja receptora su ketoacidoza gdje se smanjuje afinitet inzulinskih receptora i akutno gladovanje koje povećava afinitet inzulinskih receptora. Pretile osobe imaju smanjen broj inzulinskih receptora. Prilikom tjelesnog opterećenja povećava se broj receptora. Broj receptora u tkivima regulira se samim inzulinom tako da povišena količina inzulina u krvi dovodi do smanjenja broja receptora za inzulina. Posljedično, u šećernoj bolesti tipa 1 koja nastaje zbog manjka inzulina u tkivima nalazimo povećan broj inzulinskih receptora dok je obratno u šećernoj bolesti tipa 2. Inzulinska neosjetljivost obilježje je niza poremećaja od kojih su najvažniji šećerna bolest tipa 2, metabolički sindrom, pretilost, trudnoća, prisutnost inzulinskih protutijela, visoka koncentracija kontraregulacijskih hormona i ketoacidoza (5). Čimbenici okoline mogu značajno utjecati na potrošnju glukoze u mišićima.. Skeletni mišići proizvode miokine koji su važni u međuorganskoj komunikaciji i mogu utjecati na razvoj šećerne bolesti tip 2 (59). Jedan od njih je interleukin 6 (IL-6) koji ne djeluje samo u razvoju upale, već utječe i na signaliziranje inzulina, a u masnom tkivu pojačava lipolizu i oksidaciju masnih kiselina (60).

Masno tkivo kao metabolički aktivno tkivo proizvodi čitav niz biološki aktivnih tvari koje sudjeluju u regulaciji metabolizma masti i glukoze. Uz to, sudjeluje u procesima regulacije angiogeneze, koagulacije, fibrinolize, regulaciji tjelesne težine i apetita. Učinak inzulina na masno tkivo je dvojak. Inzulina potiče ulazak glukoze i sintezu triglicerida u masnim stanicama. Uz to, inzulina potiče ulazak glicerola i slobodnih masnih kiselina iz krvi u stanice i koži hidrolizu triglicerida u masnim stanicama (61). Adipozna inzulinska rezistencija je posljedica narušenog odgovora masnih stanica na inzulina. U ovom stanju usprkos visokoj razini inzulina

dolazi do poremećaja ulaska glukoze u masne stanice, izostaje inhibiranje lipolize i pojačanog izlaska slobodnih masnih kiselina iz stanice (62). Visoka razina slobodnih masnih kiselina u plazmi dovodi do njihovog nakupljanja u tkivima, osobito jetri i mišićima. U jetri zbog toga dolazi do poremećaja signalnih puteva za djelovanje inzulina i posljedično pojačane glukoneogeneze što pridonosi riziku za razvoj šećerne bolesti tip 2 (88).

Masno tkivo luči adipokine, koji sudjeluju u regulaciji metaboličkih procesa. Adiponektin pojačava osjetljivost jetrenih stanica na inzulini, ali djeluje i na mišiće pojačavajući ulazak glukoze i oksidaciju masnih kiselina. Neki adipokini su povezani s nastankom metaboličkih poremećaja i debljine. Rezistin i leptin se dovode u vezu s razvojem debljine, inzulinske rezistencije i proupalnim djelovanjem (63, 64, 65, 66).

Povećanjem mase masnog tkiva i veličine masnih stanica dolazi do razvoja upale posredovane makrofazima (67, 89). Mehanizam ovog poremećaja podrazumijeva aktivaciju određenih mitohondrijskih enzima koji dovode do hipoksije adipocita i razvoja upale (68). Povećane masne stanice zajedno s imunološkim stanicama iz masnog tkiva produciraju proupalne citokine: tumorski faktor nekroze (engl. *Tumor Necrosis Factor*, TNF), interleukin β (IL- β) i IL-6 koji potpomažu nastanak stanja sistemske upale niskog intenziteta. Ova kronična upala je jedan od najznačajnijih čimbenika u razvoju inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2 (69). Više metabolita može dovesti do upale tijekom razvoja šećerne bolesti tipa 2. Visoka razina slobodnih masnih kiselina, diacetil glicerola, glutamata i ceramida u međudjelovanju s reaktivnim spojevima kisika i dušika može uzrokovati upalnu reakciju (70, 71, 72, 73).

Visoka razina slobodnih masnih kiselina uzrokuje povećanu proizvodnju slobodnih kisikovih radikala u stanicama masnog tkiva, dovodeći do stvaranja proupalnih citokina u masnom tkivu (74). Postoji nekoliko načina kako slobodne masne kiseline mogu dovesti do razvoja neosjetljivosti na djelovanje inzulina. Stimuliranjem lipidnog metabolizma, stvaranjem proupalnih citokina te aktivacijom enzima koji dovode do oksidacijskog stresa u stanicama jetre, gušterače kao i u masnom tkivu. U aktivaciji proupalnih puteva ključna je uloga masnog tkiva i jetre, ali se slične promjene mogu dogoditi i u drugim organima. Tako zbog visoke razine glukoze na površini beta stanica dolazi do ekspresije FS-7-povezanog staničnog površinskog antigena (engl. *FS-7-associated Surface Antigen*, FAS) receptora i stvaranja IL-1 β (78). Aktivacijom FAS receptora i IL-1 β dolazi do oštećenja beta stanice uzrokovanog

glukozom, što može rezultirati smeću stanice (79, 80). Dokazana je i uloga ceramida u razvoju upale i posljedične inzulinske neosjetljivosti (81, 82).

Inzulin u jetri regulira procese proizvodnje i razgradnje glukoze, ali i metabolizam masti. Kada razina glukoze u plazmi naraste, inzulin se veže za inzulinske receptore na jetrenim stanicama i pokreće autofosforilaciju receptora. To je prvi korak u nizu enzimskih reakcija koje u konačnici dovode do aktivacije protein kinaze B. Ovaj enzim sudjeluje u regulaciji niza metaboličkih procesa kao što su glukoneogeneza, glikogenoliza, sinteza glikogena i lipida (83). Suprotni učinci inzulina i glukagona na jetrene stanice osiguraju u uvjetima zdravlja normalnu razinu glukoze u plazmi. Osim opisanog učinka, inzulin u jetri aktivira protein FOXO1 (engl. *forkhead box protein 01*, FOXO1) čime koči glikogenolizu, a potiče glikogenezu i tako smanjuje izlazak glukoze iz jetre u krv (84). Poremećajem ovih mehanizama remeti se regulacija glukoze u plazmi, pojačava se lipogeneza i sinteza bjelančevina kao što je proupalni C-reaktivni protein. Ovi proupalni proteini i citokini uz oksidativni stres mogu uzrokovati promijenjenu reakciju hepatocita na inzulin.

Jetra stvara hepatokine, male proteine koji reguliraju neke metaboličke puteve. Oni sudjeluju u održavanju homeostaze, ali njihov poremećaj može dovesti do metaboličkog sindroma (85). Tako fetuin inhibira inzulinske receptore i može uzrokovati inzulinsku rezistenciju (85, 86). Uz fetuin važni hepatokini u regulaciji glikemije su i apolipoprotein J, modularni protein koji veže kalcij 1 (engl. *Secreted Modular Calcium Binding Protein 1*, SMOC1). Važan hepatokin je i selenoprotein P koji provodi signale u masno tkivo i može uzrokovati inzulinsku rezistenciju. Niske razine selenoproteina P korenspondiraju s visokim razinama adiponektina (87).

U osoba s inzulinskom rezistencijom često se razvija takozvani metabolički sindrom ili sindrom X a čine ga pored inzulinske rezistencije i hiperinzulinemija, visceralni oblik debljine, hiperlipidemija, endotelijalni poremećaj, hipertenzija i koronarna bolest (5).

1.6. Klinička slika

Šećerna bolest može se prezentirati širokim rasponom kliničkih simptoma što ovisi o tipu bolesti, dobi bolesnika i drugim poremećajima koji mogu dovesti do razvoja šećerne bolesti.

Poliurija, polidipsija, polifagija uz gubitak tjelesne mase tipični su simptomi dijabetesa tipa 1. Uz to, simptomi koji mogu uputiti na postojanje šećerne bolesti su umor, zamućen vid, smanjena otpornost organizma i sklonost infekcijama, te kožne promjene u vidu ekcema ili gnojnih eflorescencija (1).

Bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti često nemaju ove tipične simptome te se određeni broj ovih pacijenata otkriva slučajno ili tek u slučaju nastanka komplikacija šećerne bolesti.

Hiperglikemija je vodeći znak šećerne bolesti. Kad razina glukoze u plazmi toliko naraste da premaši mogućnost bubrežne reapsorpcije, dolazi do pojave glukoze u urinu tj. glukozurije. Glukoza, kao osmotski aktivna tvar, dovodi do osmotske diureze zbog čega je i jedan od prvih simptoma šećerne bolesti poliurija odnosno povećano izlučivanje mokraće. Gubitak tekućine urinom i povećana koncentracija plazme dovode do stanične i izvanstanične dehidracije. Kako bi se kompenziralo ovo stanje pojačava se osjećaj žeđi i posljedično uzimanje tekućine što je mehanizam razvoja polidipsije. Inzulin smanjuje potrebu za uzimanjem hrane gdje se u stanjima manjka inzulina povećava ta potreba što je mehanizam razvoja polifagije (2).

1.7. Komplikacije

Nastupom šećerne bolesti dolazi do oštećenja brojnih tkiva i organa i razvoja komplikacija koje mogu biti akutne i kronične. Akutne komplikacije su dijabetička ketoacidoza i hiperglikemičko hiperosmolarno stanje. Dijabetička ketoacidoza obilježje je šećerne bolesti tipa 1 jer je prvenstveno posljedica apsolutnog manjka inzulina. Karakterizira je hiperglikemija, metabolička acidoza i povišena razina ketona. Najčešći okidač za ovo stanje je infekcija, neadekvatno liječenje ili prva pojava dijabetesa. Najčešći simptomi su tipični simptomi hiperglikemije, pospanost, poremećaj svijesti, mučnina, povraćanje, duboko i ubrzano disanje. Hiperglikemičko hiperosmolarno stanje obilježje je šećerne bolesti tipa 2 karakterizirano hiperglikemijom, poliurijom i posljedičnom hiperosmolarnosti plazme. Najčešći uzroci ovog poremećaja su infekcije i prekid uzimanja terapije za šećernu bolest. Glavni simptomi uključuju poremećaj svijesti, konvulzije, poliuriju i dehidraciju. Liječenje akutnih komplikacija šećerne bolesti je dosta slično te se sastoji od primjene inzulina uz nadoknadu tekućine i elektrolita. Kronične komplikacije šećerne bolesti su: oftalmološke (dijabetička retinopatija, katarakta, makularni edem, rubeoza irisa, glaukom), kronično bubrežno zatajenje, neurološke

(polineuropatija, mononeuropatija, poliradikulopatija), gastrointestinalne (gastropareza, proljev, konstipacija), genitourinarne (cistopatija, kandidijaza, erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija kod žena), kardiovaskularne (bolest perifernih krvnih žila, koronarna bolest srca, kongestivno zatajenje srca, moždani udar), dermatološke (infekcije, nekrobioza, slabije zarastanje rana, gangrena, ulkusi), promjene na ekstremitetima (deformacija stopala, ulceracije, amputacije) i dentalne (periodontalna bolest) (1).

U razvoju komplikacija šećerne bolesti važno je spomenuti učinak metaboličkog pamćenja. Metaboličko pamćenje podrazumijeva pojavu i trajanje dijabetičkih komplikacija iako je nakon perioda hiperglikemije terapijskim sredstvima uspostavljena optimalna glikemija. Metaboličko pamćenje obuhvaća četiri mehanizma: oksidativni stres, epigenetiku, kroničnu upalu i neenzimatsku glikaciju proteina (107).

Kardiovaskularne bolesti su glavni uzrok smrti bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (90) i to prvenstveno koronarna bolest srca, moždani udar, srčana insuficijencija i bolest perifernih arterija. Dijabetes uzrokuje povećanje smrtnosti od moždanog udara i srčanih bolesti od 2 do 4 puta (91, 92, 93). Dijabetičku dislipidemiju karakterizira visoka razina triglicerida, trigliceridima bogatih lipoproteina (engl. *Triglycerid-Rich Lipoproteins*, TRIs), lipoproteina male gustoće (engl. *Low-Density Lipoproteins*, LDL) i niska razina lipoproteina visoke gustoće (engl. *High-Density Lipoproteins*, HDL) (94, 95, 96). Više čimbenika ostvaruju važnu ulogu u razvoju kardiovaskularnih bolesti u osoba sa šećernom bolesti hiperglikemija, hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija, poremećaj adipokina i adipocitokina. Posebno je važna uloga inzulinske rezistencije koja dovodi do neprimjerenog skladištenja masti u masnom tkivu i pojačanog otpuštanja slobodnih masnih kiselina iz adipocita. Slobodne masne kiseline se u jetri mogu usmjeriti u tri pravca: beta oksidacijom se opet prevode u trigliceride iz kojih nastaju lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. *Very-Low-Density Lipoproteins*, VLDL), putem glukoneogeneze ili mogu biti pohranjeni u obliku triglicerida i uzrokovati masnu jetru. U fiziološkim okolnostima, inzulin inhibira sintezu VLDL-a, ali zbog inzulinske rezistencije izostaje ovaj učinak i sintetizira se velika količina VLDL-a. Uz to, šećerna bolest tipa 2 i inzulinska rezistencija dovode do snižavanja razine protektivnog cirkulirajućeg HDL-a. Ateroskleroza se ubrzava prodorom LDL-a subendotelijalno, gdje aktiviraju makrofage i stvaraju pjenaste stanice. Uz to, dolazi i do izmjene svojstava stijenke krvne žile i to zbog poremećaja funkcije endotela, pojačane reaktivnosti trombocita, oksidativnog stresa i upale dovodeći do razvoja ateroskleroze, vazokonstrikcije i sklonosti razvoju ugrušaka. LDL iz cirkulacije složenim mehanizmima dovodi do pojave adhezivnih molekula na površini endotela

na koje se vežu leukociti, koji zajedno s monocitima koji se pretvaraju u makrofage ulaze u stijenku krvne žile (97, 98). Višak LDL-a preuzimaju makrofagi i pretvaraju se u pjenušave stanice. Monociti proizvode proupalne citokine i privlače ostale upalne stanice. Posljedično glatke mišićne stanice proliferiraju i formiraju fibroaterom u intimi stijenki krvnih žila (99). Kako proces napreduje može doći do ulceracije ateroma i privlačenja i aktivacije trombocita i stvaranja ugruška. Uz to, trombociti luče proupalne citokine što opet ubrzava proces ateroskleroze (100). Hiperglikemija može povećati i razinu cirkulirajućih citokina, što dovodi do kronične upale (101). U šećernoj bolesti tipa 2 narušena je funkcija masnog tkiva što dovodi do neravnoteže između protuupalnih (adiponektin, omentin) i proupalnih (vaspin) adipokina.

Dijabetička bolest bubrega je klinički sindrom obilježen stalnom albuminurijom (>300 mg/dl ili $> 200\mu\text{g}/\text{min}$) koja je potvrđena u najmanje 2-3 slučaja unutar 3-6 mjeseci, progresivnim smanjenjem glomerularne filtracije i arterijskom hipertenzijom. Dijabetička bolest bubrega je najčešći uzrok kronične bubrežne bolesti. Hiperglikemija oštećuje nefrone u cjelini, glomerularni i tubularni dio. U glomerulima dolazi do oštećenja glomerularnih endotelnih stanica i povećanja propusnosti i apoptoze stanica. Oštećenje ovih stanica dovodi do poremećaja stvaranja i sekrecije endotelina 1, dušičnog oksida i faktora rasta vaskularnog endotela (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) što dovodi do oštećenja mezangijskih stanica i podocita. Na razini tubula, hiperglikemija dovodi do zadebljanja bazalne membrane, tubulointersticijske fibroze, hipertrofije ili atrofije tubularnih stanica. Uz to, hiperglikemija stimulira upalu i apoptozu stanica (102). Najčešći znakovi dijabetičke bolesti bubrega su pjenušavi urin, proteinurija, hipertenzija, umor, edemi stopala, uz ostale simptome šećerne bolesti. Povišene vrijednosti uree i kreatinina, te proteinurija upućuju na oštećenje funkcije bubrega. U liječenju je važno regulirati glikemiju i krvni tlak, smanjiti unos soli, natrija i fosfora.

Dijabetička retinopatija je neurodegenerativna i mikroangiopatska bolest koja dovodi do oštećenja vida u oko 30% do 40% bolesnika sa šećernom bolesti (103). Jedan je od najčešćih uzroka gubitka vida. Hiperglikemija je glavni rizični čimbenik za razvoj retinopatije. Patofiziološki mehanizmi oštećenja su upala, oksidativni stres, autofagija i smrt stanica optičkog živca, endotela i pericita (104). Bolest dugo ostaje asimptomatska, ali kad se pojave simptomi, progresija je vrlo brza. Bolest može biti neproliferativna ili proliferativna što ovisi o postojanju novostvorenih krvnih žila. Osim proliferacije krvnih žila, dijabetičku retinopatiju karakteriziraju mikroinfarkti u području vlakana optičkog živca, krvarenje u retini, mikroaneurizme i okludirane krvne žile. Dodatna osobitost ovog poremećaja je makularni

edem. Ukoliko bolest nije napredovala, dovoljna je kontrola oftalmologa, ali i dobra regulacija glikemije. U liječenju uznapredovale bolesti primjenjuju se intravitrealne injekcije inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta, fotokoagulacija i vitrektomija (109).

Dijabetičko stopalo je najčešći uzrok amputacija kod dijabetičara. U razvoju dijabetičkog stopala kao glavni čimbenici rizika navode se dijabetička neuropatija, vaskularna insuficijencija i poremećaj imunosti (105). Neuropatija uzrokuje pojavu trnaca, žarenja i gubitak osjeta. Koža se ljušti i oštećuje, pojavljuju se ulceracije, a zbog oslabljene cirkulacije javlja se bol, rane slabo zacjeljuju i lako se inficiraju. Ulkusi koji se pojavljuju na stopalima, često ne bole zbog oštećenih perifernih živaca. Važnu ulogu ima prevencija, osobito higijena stopala i noktiju, udobna obuća, prestanak pušenja i u konačnici dobra kontrola glikemije.

1.8. Dijagnoza

U osobnoj anamnezi bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti često navode tipične simptome dijabetesa (poliurija, polifagija, polidipsija, gubitak težine), ali i povećanu sklonost infekcijama. Obiteljska anamneza pozitivna je u 10% oboljelih od tipa 1 i 30% oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti (2). Anamnestički podaci oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti često ne ukazuju na tipične simptome. U ovakvih bolesnika, bolest se često otkriva sasvim slučajno prilikom laboratorijskih pretraga zbog drugih bolesti. U određenog broja pacijenata, dijagnoza se postavlja tek nastupom kasnih komplikacija šećerne bolesti.

Tijekom fizikalnog pregleda, pozornost se usmjeruje na vrijednosti krvnog tlaka, periferni puls i znakove prokrvljenosti tkiva, pregledu stopala i osjeta. Preporuka je i oftalmološki pregled s osvrtom na prikaz očne pozadine.

Laboratorijska obrada je ključni korak u postavljanju dijagnoze šećerne bolesti. Za postavljanje dijagnoze mogu se koristiti vrijednosti nekoliko parametara i to vrijednosti glukoze na tašte, vrijednosti glukoze tijekom oralnog testa tolerancije na glukozu (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT), vrijednost glikiranog hemoglobina A1C (HbA1c) i postprandijalna vrijednost glukoze. Laboratorijski kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti prema Američkoj dijabetičkoj udruzi (engl. *American Diabetes Association*, ADA) su:

1. Razina glukoze na tašte iznad 7,0 mmol/L (bez kalorijskog unosa kroz najmanje 8 sati),
2. Razina glukoze u plazmi iznad 11,1 mol/L dva sata nakon konzumacije ekvivalenta od 75 g glukoze otopljenog u vodi u okviru OGTT-a,
3. HbA1c \geq 6,5%
4. Slučajni nalaz glukoze u plazmi \geq 11,1 mmol/L kod bolesnika s klasičnim znacima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize (6).

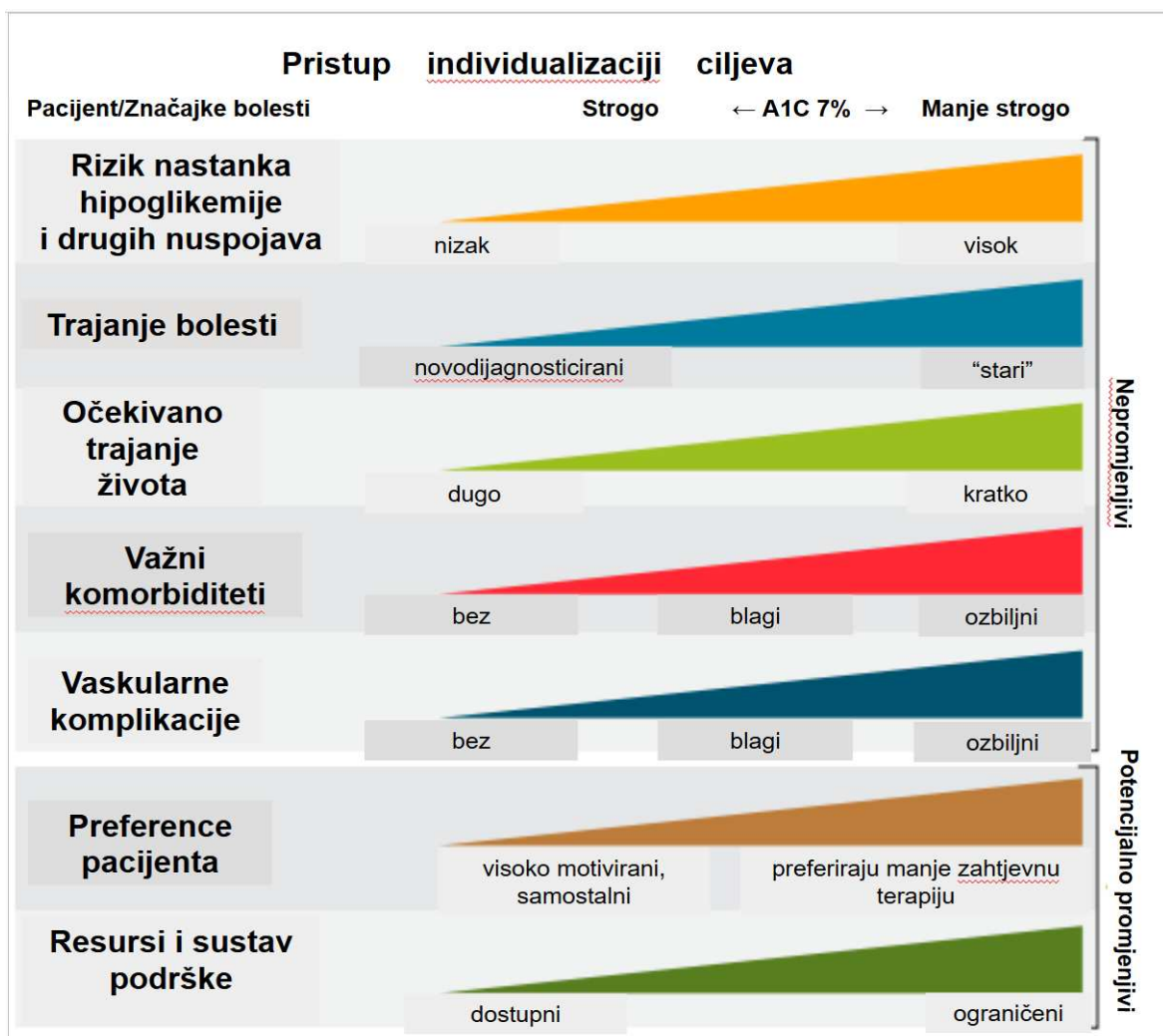
Postoje stanja poremećene regulacije glikemije koja ne zadovoljavaju kriterije za dijagnosticiranje šećerne bolesti sto ga se definiraju kao predijabetesa. Kriteriji za postavljanje dijagnoze predijabetesa prema ADA smjericama su:

1. Razina glukoze na tašte iznad 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L,
2. Razina glukoze u plazmi od 7,8 mol/L do 11,0 mmol/L dva sata nakon konzumacije ekvivalenta od 75 g glukoze otopljenog u vodi u okviru OGTT-a,
3. HbA1c 5,7 – 6,4% (6).

Za potvrdu dijagnoze šećerne bolesti potrebno je utvrditi povišene vrijednosti u najmanje dva mjerenja (5).

1.9. Liječenje

Cilj liječenja šećerne bolesti nije samo reguliranje glikemije već i uspostavljanje metaboličke ravnoteže, te sprječavanje razvoja akutnih i kroničnih komplikacija. Iako su idealne vrijednosti parametara koje se žele postići liječenjem definirane, te vrijednosti nisu univerzalne, već se moraju individualno prilagoditi svakom bolesniku (Slika 1).



Slika 1. Čimbenici pacijenta i bolesti koji se koriste za određivanje optimalnih ciljeva glikemije. Karakteristike i kategorije prema lijevo upućuju na veće napore za smanjenje HbA1c-a. Preuzeto i prilagođeno prema ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46 (Suppl. 1):S102.

Da bi se postigli željeni rezultati, liječenje se provodi multidisciplinarno i to:

1. edukacijom bolesnika
2. pravilnom prehranom
3. povećanjem tjelesne aktivnosti
4. farmakoterapija

1.9.1. Edukacija bolesnika

Potrebno je usvojiti znanja o samoj bolesti, njenim komplikacijama i načinu na koji ih može prepoznati, odgoditi, spriječiti, kao i mogućnostima liječenja. U edukaciji sudjeluju, liječnici, medicinske sestre i nutricionisti. Posebno je važno educirati bolesnike u praćenju razine glukoze u krvi, te razine glukoze i ketona u mokraći. Edukacija o važnosti kontrole i regulacije krvnog tlaka i razine lipida u plazmi od presudne je važnosti u preveniranju razvoja komplikacija šećerne bolesti (2).

1.9.2. Pravilna prehrana

Prehrana bolesnika sa šećernom bolesti trebala bi se sastojati od 15-20% proteina, 20-30% masnoća i 55-60% ugljikohidrata (2). Potrebno je da svaki bolesnik svoju tjelesnu težinu uskladi sa standardnom tjelesnom težinom koja se određuje za određenu dob i spol. Mjera za ovu težinu je ITM koji za muškarce iznosi 25 kg/m^2 , a za žene 24 kg/m^2 . Ako tjelesna težina odstupa od standardne, određuje se dijeta koja korigira energetske unos. Prehrana mora biti uravnotežena i podijeljena u 5-6 obroka tijekom dana čime se pridonosi ravnomjernijem lučenju inzulina (2).

1.9.3. Tjelesna aktivnosti

Tjelesna aktivnost bi se trebala provoditi svakodnevno i u skladu s mogućnostima i zdravstvenim stanjem bolesnika. Aerobna tjelovježba poput hodanja ili plivanja se smatra sasvim prihvatljivim modelom tjelesne aktivnosti. Potrebno je izbjegavati ekstremne tjelesne napore te u slučaju pojačane tjelesne aktivnosti, prethodno uzeti obrok kako bi se prevenirao razvoj hipoglikemije (2).

1.9.4. Liječenje peroralnim hipoglikemicima

Lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti podijeljeni su u nekoliko skupina: bigvanidi, derivati sulfonilureje, inhibitori dipeptidil peptidaze 4, tiazolidindioni, agonisti receptora glukagonu sličnog peptida i inhibitori kotransportera za natrij i glukozu .

Bigvanidi učinak ostvaruju inhibicijom glukoneogeneze u jetri, smanjuju apetit i povećavaju iskorištavanje glukoze u mišićima. Glavni predstavnik skupine je metformin. Visoko je učinkovit u kontroli glikemije te snižava vrijednosti HbA1c-a do 2%. Djeluje kardioprotektivno te uz nizak rizik za razvoj hipoglikemije i ne povećavanja tjelesne mase, smatra se jednim od najsigurnijih antidijabetika za primjenu. Metformin se izlučuje bubrežima, tako da u slučaju zatajenja bubrežne funkcije, postoji povećan rizik za razvoj nuspojava primjene metformina, među kojima je najozbiljnija laktacidoza. Liječenje metforminom povezano je s pojavom manjka vitamina B12, što može dovesti do razvoja anemije i pogoršanja neuropatije. Najčešći neželjeni učinci su nuspojave gastrointestinalnog sustava, uglavnom blaga mučnina ili proljev. Metformin je kontraindiciran u stanjima koja povećavaju rizik za razvoj laktacidoze a to su bubrežno i srčano zatajenje, bolesti jetre, alkoholizam i teške hipoksije. (1, 2, 7).

Derivati sulfonilureje djeluju direktno na beta stanice gušterače i stimuliraju pojačano lučenje inzulina. Danas su u upotrebi pretežno derivati sulfonilureje druge generacije. Najznačajniji predstavnici ove skupine su gliklazid, glimepiridi glipizid. Učinkoviti su u snižavanju vrijednosti glukoze u plazmi, a zbog mehanizma djelovanja koji dovodi do povećanog lučenja inzulina, izražene su nuspojave poput hipoglikemije i porasta tjelesne mase. Dodatna prednost primjene ovih lijekova je što ne povećavaju kardiovaskularni rizik i imaju relativno nisku cijenu.. Ove lijekove treba oprezno propisivati osobama sklonim hipoglikemijama. Kontraindicirani su u slučaju dijabetesa tipa 1, jetrene i bubrežne insuficijencije, dijabetičke ketoacidoze, i za vrijeme dojenja. (1, 7, 10).

DPP4 inhibitori učinak ostvaruju inhibirajući enzim koji razgrađuje GLP 1. Predstavnici ove skupine su sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin i dr.. GLP 1 stimulira sekreciju inzulina, a inhibira lučenje glukagona. Na taj način DPP4 inhibitori produljuju vrijeme života i djelovanja GLP 1 čime ostvaruju terapijski učinak. Ovi lijekovi snižavaju HbA1c za 0,5 – 1%. Rijetko dovode do hipoglikemije, utjecaj na tjelesnu težinu je neutralan, baš kao i na kardiovaskularne događaje i funkciju bubrega. Neželjeni učinci koji nisu česti povezani su s gastrointestinalnim sustavom s pankreatitisom kao najozbiljnijom nuspojavom (1, 7)

Tiazolidindioni ostvaruju učinak snižavanjem inzulinske rezistencije i posljedičnim povećanim iskorištavanjem glukoze u tkivima. To postižu podizanjem razine posebnog proteina u stanici koji pospješuje postreceptorsko djelovanje inzulina. Najznačajniji

predstavnik ove skupine je pioglitazon. Učinkovitost ovih lijekova je visoka (snižava HbA1c do 1,4%), a rizik hipoglikemije je izuzetno nizak. Ovi lijekovi imaju tendenciju povećanja tjelesne težine. Pokazuju potencijalne koristi kod snižavanja učestalosti velikih kardiovaskularnih događaja, ali zbog zadržavanja tekućine mogu dovesti do pogoršanja srčanog zatajenja. Pioglitazon je kontraindiciran kod osoba sa zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV), oštećenjem funkcije jetre, dijabetičkom ketoacidozom, postojećim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura i neispitanom makroskopskom hematurijom (7, 9).

Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida (engl. *glucagon like peptide 1 receptor agonist*, GLP-1 RA) učinak ostvaruju vezujući se na receptore za GLP-1. Najznačajniji predstavnici ove skupine su liraglutid, semaglutid, dulaglutid, eksenatid i liksisenatid. Oni su sintetski analozi otporni na razgradnju endogenim DPP4 enzimima.. Postoji i modifikacija analoga s produženim djelovanjem koja se primjenjuje podkožno jednom tjedno, a koja je u kliničkom ispitivanju pokazala bolje rezultate od eksenatida koji se primjenjuje dva puta na dan. Učinak ovih lijekova se manifestira povećanom sekrecijom inzulina i smanjenom sekrecijom glukagona, smanjenjem unosa hrane, usporenim pražnjenjem želuca i osjećajem sitosti, snižavanjem tjelesne težine i konačno poboljšanjem funkcije beta stanice. Usporavanjem pražnjenja želuca i smanjenjem endogenog stvaranja glukoze za oko 50% smanjuju glikemiju poslije obroka, koja je čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. U istom smislu djeluje i smanjenje tjelesne težine uzrokovano djelovanjem ovih lijekova. Učinkovitost ovih lijekova je visoka, a uz to ne dovode do hipoglikemije. Posebnost GLP-1 RA je vrlo efikasno reguliranje glikemije uz umjeren do visoki stupanj redukcije tjelesne težine. Neki GLP-1 RA pokazuju korisne učinke na nepoželjne kardiovaskularne i bubrežne događaje. Najčešća nuspojava ovih lijekova je mučnina, ali i rizik od hipoglikemije ako se kombiniraju sa inzulinskim sekretagogima. Zabilježena je i pojava pankreatitisa. Potreban je oprez u propisivanju ovih lijekova u bolesnika sa anamnezom žučnih kamenaca i drugih bolesti žučnjaka (1, 7, 11, 42).

Inhibitori kotransportera za natrij i glukozu (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) blokiraju reapsorpciju glukoze u bubrežnim tubulima i tako povećavaju izlučivanje glukoze mokraćom i blago snižavaju glikemiju. SGLT2I se nalaze u proksimalnom tubulu i preko njih se resorbira oko 90% filtrirane glukoze. Glavni predstavnici skupine su dapaglifozin, empaglifozin, kanaglifozin i ertuglifozin. SGLT2 inhibitori snižavaju HbA1c za 0,5 – 1%. Najvažniji učinci ovih lijekova su smanjivanje učestalosti velikih kardiovaskularnih događaja,

srčanog zatajenja i progresije bubrežnog zatajenja. Rijetko uzrokuju hipoglikemiju, a imaju i blagi utjecaj na sniženje krvnog tlaka i tjelesne težine. Kod bolesnika koji uz šećernu bolest tip 2 imaju potvrđenu dijagnozu aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, srčanog zatajenja, bubrežne bolesti ili pokazatelje visokog kardiovaskularnog rizika, ovi lijekovi se preporučuju kao izbor u kontroli glikemije i sveobuhvatnog snižavanja kardiovaskularnog i bubrežnog rizika neovisno o vrijednosti HbA1c. SGLT2 inhibitori su dokazali povoljne učinke u snižavanju pada glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*, GFR). SGLT2 inhibitori mogu se upotrijebiti u kombinacijama sa svim drugim peroralnim hipoglikemicima i inzulinom kod bolesnika koji nisu postigli ciljnu glikemiju. Kontraindikacije za SGLT 2 inhibitore su šećerna bolest tip 1, šećerna bolest tip 2 s GFR manjom od 45 ml/min/173m² i prethodna dijabetička ketoacidoza. Zabilježeni su neželjeni učinci kao ketoacidoza, uroinfekcije i genitalne mikoze (1, 2, 7, 8, 108).

1.9.5. Liječenje parenteralnim lijekovima

Liječenje šećerne bolesti parenteralnom primjenom lijekova se primarno odnosi na terapiju inzulinom iako postoje i drugi antidiabetici koji se primjenjuju parenteralno.

Liječenje inzulinom indicirano je u:

- tipu 1 šećerne bolesti
- tipu 2 šećerne bolesti kod kojih se usprkos dijabetičkoj prehrani, tjelovježbi i samozbrinjavanju, uz primjenu maksimalnih doza hipoglikemijskih lijekova, nije uspjelo zadovoljavajuće regulirati glikemiju
- nekih oblika MODY-a
- gestacijskom dijabetesu
- pogoršanje glikemije u osoba sa šećernom bolesti u sklopu bolničkog liječenje zbog drugih bolesti
- hiperglikemije kod bolesnika koji nemaju šećernu bolest u jedinicama intenzivnog liječenja, naprimjer nakon trauma ili kirurških zahvata
- akutne komplikacija šećerne bolesti tip 1 i 2
- hiperkalemije u završnoj fazi bubrežne bolesti (110).

Inzulini su izrazito učinkoviti u regulaciji glikemije. Posljedično, terapija inzulinom često kao nuspojavu uzrokuje hipoglikemiju. Veći rizik od hipoglikemije imaju bolesnici koji se liječe humanim inzulinima u odnosu na one koji se liječe inzulinskim analogima. Inzulin se primjenjuje injekcijama, inzulinskim pen-štrcaljkama i pumpama. Dodatni neželjeni učinak inzulina je povećanje tjelesne težine. Danas se u liječenju koriste humani inzulini i inzulinski analozi koji se mogu podijeliti prema brzini i trajanju djelovanja na ultrakratkodjelujuće, kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće i dugodjelujuće inzuline (1, 2).

Ultrakratkodjelujući inzulinski analozi (aspart, glulizin, lispro) imaju početak djelovanja unutar 15 minuta, najjači učinak imaju 0,5 – 1,5 sati nakon primjene, a prestaju djelovati nakon 2-4 sata.

Regularni inzulin pripada kratkodjelujućim inzulinima. Počinje djelovati nešto kasnije i djeluje nešto duže od ultrakratkodjelujućih inzulina zbog čega se uzima pola sata do sat prije jela kako bi se spriječila pojava hipoglikemije.

Srednjedugodjelujući inzulini imaju početak djelovanja od 2 sata, maksimalni učinak im je nakon 4-12 sati, a prestaju djelovati nakon 18-26 sati. Predstavnik ove skupine je regularni humani inzulin s protaminom (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*, NPH).

Dugodjelujući humani inzulini danas ustupaju mjesto dugodjelujućim inzulinskim analogima (glargin, detemir, degludek). Oni se primjenjuju najčešće jednom, ponekad i dva puta dnevno. Ovi pripravci pokrivaju tzv. bazalno lučenje inzulina. Njihova koncentracijska krivulja je gotovo ravna, bez takozvanih vrhunaca karakterističnih za humane inzuline i time je manja učestalost hipoglikemija.

U upotrebi su i predmiješani inzulini. To je kombinacija brzodjelujućih inzulina/analoga i srednjedugodjelujućih inzulina u različitim omjerima.

1.9.6. Liječenje šećerne bolesti tip 1

Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti se trebaju liječiti višestrukim injiciranjem prandijalnog i bazalnog inzulina ili kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulina putem inzulinske pumpe. Većina ovih bolesnika treba se liječiti inzulinskim analogima kako bi se smanjio rizik pojave hipoglikemije. Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti trebaju se educirati

kako prilagoditi dozu inzulina uz obrok ovisno o unosu ugljikohidrata, masti i proteina, kao i planirane tjelesne aktivnosti (7).

Liječenje inzulinom sastoji se od primjene bazalnog inzulina, inzulina uz obrok (prandijalnog inzulina) (12, 13).

1.9.7. Liječenje šećerne bolesti tip 2

Liječenje šećerne bolesti tip 2 je izuzetno složeno, tako da stručna društava izrađuju smjernice za liječenje. Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora izradilo je smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Nacionalne smjernice se dopunjavaju najnovijim saznanjima i prate smjernice svjetskih autoriteta kao što su ADA i Europska asocijacija za proučavanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes*, EASD).

Prema ADA smjernicama važne komponente u liječenje šećerne bolesti tipa 2 tjelovježba, samokontrola, edukacija i podrška bolesnika. Individualni čimbenici svakog pojedinačnog bolesnika na osnovu kojih se odabire najprimjerenija terapija obuhvaćaju postavljene ciljeve razine glikemije i tjelesne težine, utjecaj na tjelesnu težinu i pojavu hipoglikemije, kardioresnalne učinke, neželjene učinke lijekova, jednostavnost primjene lijeka, cijenu i dostupnost lijeka. Farmakološku terapiju treba odabrati prema osobinama pacijenta, uključujući komorbiditete i ciljeve liječenja. U liječenju šećerne bolesti tip 2 postavljena su dva osnovna cilja: smanjenje kardioresnalnog rizika kod visoko rizičnih bolesnika i postizanje i održavanje optimalne glikemije i tjelesne težine (7).

U bolesnika s visokim rizikom razvoja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, srčanog zatajenja i/ili kronične bubrežne bolesti u liječenje primarno treba uključiti lijekove koji smanjuju kardioresnalni rizik. To su prije svega SGLT2 inhibitori i/ili GLP-1 RA kod kojih su dokazani kardioresnalni korisni učinci. Ovo liječenje treba započeti odmah, neovisno o liječenju metforminom i razini HbA1c u svrhu postizanja i održavanja optimalne glikemije. Kod ovakvih bolesnika liječenje se započinje primjenom GLP-1 RA ili SGLT2 inhibitora s dokazanim kardiovaskularnim koristima. Ako nakon ove terapije razina HbA1c bude iznad ciljne vrijednosti potrebno je kombinirati GLP-1 RA ili SGLT2 inhibitore ili umjesto toga dodati tiazolidindione. Ako se i dalje bilježi visoka razina HbA1c potrebno je dodati neki od

ostalim lijekovima za regulaciju glukoze u plazmi. Neophodno je procijeniti koja kombinacija lijekova je najoptimalnija za pojedinog bolesnika.

Kontrola tjelesna težine je važan dio liječenja koji obuhvaća individualno postavljanje ciljeva, tjelesnu aktivnost, odgovarajući životni stil, program kontrole tjelesne težine, lijekove za gubitak težine i barijatrijske kirurške zahvate. Kod izbora lijekova za regulaciju glikemije potrebno je uzeti u obzir njihov učinak na tjelesnu težinu. Lijekovi koji imaju značajan učinak na gubitak tjelesne mase su semaglutid i tirzepatid, zatim liraglutid i dulaglutid, umjeren učinak imaju SGLT2 inhibitori, a neutralan učinak imaju DPP4 inhibitori i metformin (7).

Lijek prvog izbora u kontroli glikemije prema ADA smjernicama je metformin. Ovaj lijek pokazuje značajne prednosti kao terapija prve linije u odnosu na pripravke sulfonilureje u kategorijama učinka na HbA1c, tjelesnu težinu i kardiovaskularnu smrtnost (7). Kod bolesnika s visokim rizikom razvoja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, srčanog zatajenja i/ili kronične bubrežne bolesti u liječenje odmah treba uključiti kao prvi izbor lijekove koji smanjuju kardioresnalni rizik. To su prije svega SGLT2 inhibitori i/ili GLP-1 RA kod kojih su dokazani korisni kardioresnalni učinci. Postoje i podaci koji podržavaju započinjanje liječenja kombinacijom lijekova kako bi se što prije postigla željena razina glukoze u plazmi (55, 56). Inicijalna kombinirana terapija može se primijeniti kod bolesnika kojima je HbA1c 1-2% iznad ciljnih vrijednosti.

Kada je usprkos terapiji prvog izbora HbA1c za više od 1,5% iznad ciljne vrijednosti potrebno je započeti dvojnju kombiniranu terapiju ili uvesti jedan potentniji lijek kojim će se postići i održati ciljna vrijednost HbA1c. Izbor lijeka koji se dodaje inicijalnom liječenju ovisi o kliničkim osobinama bolesnika. Dodavanjem lijekova veće učinkovitosti vjerojatnije je postizanje terapijskih ciljeva. U skupinu vrlo visoko učinkovitih lijekova ubrajaju se semaglutid i dulaglutid, inzulin i kombinacija inzulina i GLP-1 RA. Visoko učinkoviti su metformin, GLP-1 RA, sulfonilureje i tiazolidindioni. Umjereni učinkoviti su DPP-4 inhibitori i SGLT inhibitori. Koji lijek će biti dio terapijske sheme ovisi o njegovom učinku na kontrolu glikemije, utjecaju na tjelesnu težinu, neželjenim učincima, cijeni, dostupnosti i želji bolesnika (61). Rezultati usporednih meta-analiza pokazuju da dodavanje bilo koje skupine neinzulinskih lijekova početnoj terapiji metforminom snižava razinu HbA1c za približno 0,7-1% (14, 15).

Zbog progresivne prirode šećerne bolesti tip 2, posebno kod dugogodišnjih bolesnika, česta je potreba za uvođenjem više lijekova za postizanje regulacije glikemije. Dodavanje bazalnog inzulina, bilo humanog NPH ili inzulinskog analoga dugog djelovanja uz postojeću

oralnu terapiju je sljedeći korak u postizanju dobre regulacije. Bazalni inzulin dodaje se metforminu ili drugom oralnom pripravku, a početna doza se određuje na osnovi tjelesne težine (0,1-0,2 jedinice/kg/dan) i visine hiperglikemije uz individualno prilagođavanje tijekom sljedećih dana. Glavni učinak bazalnog inzulina je smanjivanje glukoneogeneze u jetri i snižavanje vrijednosti glukoze u plazmi preko noći kao i između obroka (7). U ovu svrhu mogu se upotrijebiti humani NPH inzulin ili dugo djelujući inzulinski analozi. Potonji imaju dokazano manji rizik pojave hipoglikemija

Kod bolesnika koji na kombiniranu peroralnu terapiju ne postižu ciljne vrijednosti glukoze u plazmi dobro je razmotriti i uvođenje GLP-1 RA. Klinička ispitivanja koja su uspoređivala dodavanje GLP-1 RA i inzulina bolesnicima koji nisu postigli ciljne vrijednosti glukoze oralnom terapijom, pokazalo se kako je učinak GLP-1 RA bio jednak ili bolji u odnosu na inzulin uz manju učestalost hipoglikemija i bolji učinak na tjelesnu težinu, ali uz više gastrointestinalnih nuspojava (64, 66, 70).

U nekim slučajevima za postizanje ciljne glikemije potrebno je bazalnom inzulinu dodati dozu inzulina prije jela. Ako bolesnik prethodno nije bio liječen GLP-1 RA potrebno je razmotriti uvođenje ovog lijeka prije tretmana prandijalnim inzulinom kako bi se spriječio razvoj hipoglikemije i porast na težini koji se javljaju kod liječenja inzulinom. Doza prandijalnog inzulina koja se dodaje uz glavni obrok ili obrok s najvećim postprandijalnim porastom glikemije je 4 jedinice ili 10% od doze bazalnog inzulina. Naknadno se doza prilagođava sukladno individualnim potrebama. Osobe sa šećernom bolesti tip 2 su rezistentnije na inzulin u odnosu na tip 1, tako da trebaju veće doze inzulina uz niži rizik razvoja hipoglikemija (7).

Ako je doziranjem bazalnog inzulina postignuta željena glikemija na tašte, a vrijednosti HbA1c su i dalje iznad ciljnih, potrebno je razmotriti uvođenje GLP-1 RA ili GIP/GLP-1 RA uz prethodno korišteni bazalni inzulin ili višekratne doze inzulina (16). Kombinacija bazalnog inzulina i GLP-1 RA visoko je učinkovita u snižavanju razine glukoze uz manju učestalost hipoglikemija i manji porast tjelesne težine u usporedbi s intenziviranom inzulinskom terapijom (11, 106, 107).

U bolesnika kod kojih nisu postignuti zadani ciljevi liječenja potrebno je optimizirati terapiju inzulinom. Terapijski učinak se kontinuirano prati i ako je potrebno, prilagođava zbog postizanja optimalnih ciljeva liječenja i osiguravanja adekvatne kvalitete života. Kako bolesnik

s vremenom stari i postupno gubi sposobnost samostalne primjene inzulina u propisanoj dozi, potrebno je razmotriti pojednostavljenje inzulinske terapije.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je analizirati obilježja i terapiju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u ambulanti dijabetologa.

2.2. Hipoteze

1. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 je pretio.
2. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 prema vrijednostima HbA1c ima nezadovoljavajuću regulaciju glikemije.
3. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječi se metforminom.
4. Najčešće komplikacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 su kardiovaskularne komplikacije.
5. Regulacija glikemije procijenjena prema vrijednosti HbA1c je u pozitivnoj korelaciji s brojem lijekova za liječenje šećerne bolesti tip 2.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje je retrospektivnog tipa. Istraživanje je u potpunosti provedeno u Centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma KBC Split. Istraživanje je provedeno u razdoblju od 01.04.2024. do 01.05.2024.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Split i provedeno je u skladu s važećim smjernicama Deklaracije iz Helsinkija (Klasa: 520-03/24-01/71, Ur. Broj:2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02).

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 80 ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2.

Kriteriji uključenja: bolesnici stariji od 18 godina s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2

Kriteriji isključenja: bolesnici sa šećernom bolesti tip 1 i drugi oblici šećerne bolesti uzrokovani genetskim faktorima, bolestima gušterače, endokrinopatijama, lijekovima i trudnoćom. Bolesnici s malignim bolestima i psihijatrijski bolesnici.

3.3 Postupci i metode

Podaci o bolesnicima su prikupljeni uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika kroz bolnički informacijski sustav (BIS). Prikupljeni podaci uključuju informacije o spolu, dobi, ITM-e, HbA1c, hipertenziji, dislipidemiji, komplikacijama šećerne bolesti i terapiji. Pod komplikacije se podrazumijeva ima li bolesnik ili ne kardiovaskularnu bolest, dijabetičku bolest bubrega, dijabetičku retinopatiju i dijabetičku neuropatiju.

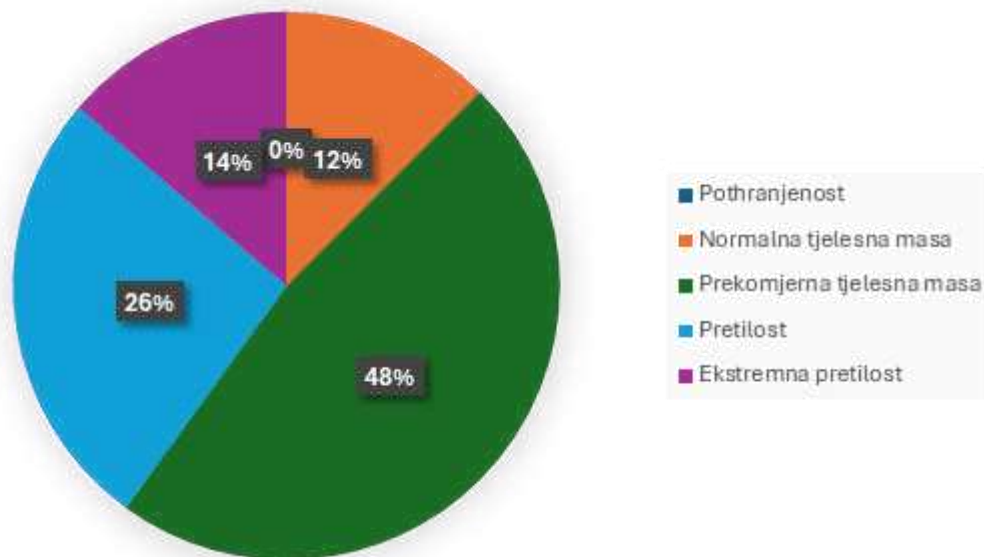
3.4. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka izvedena je pomoću statističkog programa MedCalc, verzija 22.007. Statistička analiza odrađena je u skladu sa statističkim načelima.

Kvantitativne varijable s normalnom raspodjelom prikazane su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SD), dok su ostale kvantitativne varijable prikazane kao medijan i interkvartilni raspon. Kategorijske varijable prikazane su cijelim brojevima i postotcima. U svrhu testiranja razlika u kategorijskim i ordinalnim varijablama među skupinama korišten je hi –kvadrat test. U analizi povezanosti numeričkih varijabli korišten je Spearmanov rank test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U ovu je studiju bilo uključeno 80 ispitanika, među kojima je bilo 48 muškaraca (60%) i 32 žene (40%). Prosječna dob ispitanika bila je 67 godina. Najmlađi ispitanik imao je 29, a najstariji 91 godinu. Medijan ITM-e ispitanika bio je 28,7. Među ispitanicima nije bilo pothranjenih (ITM<18,5), 10 ispitanika bilo je normalne tjelesne mase (ITM između 18,5 i 24,99), 38 ispitanika imalo je prekomjernu tjelesnu masu (ITM između 25 i 29,99), dok je 10 ispitanika u ovom istraživanju bilo pretilo (ITM \geq 30). Ekstremnu pretilost, s ITM-om iznad 35, imalo je 11 ispitanika. Raspodjelu ispitanika prema ITM-u prikazuje Slika 2.



Slika 2. Podjela ispitanika prema indeksu tjelesne mase (ITM)

Dijagnozu arterijske hipertenzije imao je 51 ispitanik (64%), a dijagnozu dislipidemije imalo je 62 ispitanika (77,5%). Prosječna vrijednost HbA1c kod ispitanika prikazana kao medijan bila je 7,2%. Vrijednost HbA1c-a manju od 6% imalo je 8 ispitanika (10%), dok je 72 ispitanika (90%) imalo vrijednost veću od 6%. Osnovne značajke ispitanika prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Opće karakteristike ispitanika.

Obilježje	Svi ispitanici (N=80)
Spol; N(%)	
Žene	32 (40)
Muškarci	48 (60)
Dob (godine)	67 ± 12,43
ITM (kg/m ²)	28,7 (26,65-32,4)
Arterijska hipertenzija; N(%)	51 (64)
Dislipidemija; N(%)	62 (77,5)
HbA1c (%)	7,2 (6,5-8,65)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon ili cijeli broj (postotak). Kratice: ITM – indeks tjelesne mase

Lošom regulacijom glikemije smatra se vrijednost HbA1c-a veća od 6%, što je prisutno kod većine, odnosno točno 72 ispitanika (90%). Ispitanici s lošom regulacijom glikemije nisu se razlikovali u ITM-e u odnosu na ispitanike s urednom regulacijom glikemije ($P=0,591$).

U ispitivanoj populaciji bilježena je prevalencija komplikacija šećerne bolesti. Najzastupljenije komplikacije su one kardiovaskularne, koje je imalo 50 ispitanika (62,5%), potom su slijedile bubrežne komplikacije, prisutne u 22 ispitanika (27,5%). Treća najzastupljenija komplikacija šećerne bolesti bila je retinopatija koja je bila prisutna u 17 ispitanika (21,25%), dok je najmanje zastupljena komplikacija bila polineuropatija koju je imalo svega 2 pacijenata (2,5%). Zastupljenosti komplikacija šećerne bolesti tipa 2 prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Prevalencija komplikacija šećerne bolesti.

Komplikacija šećerne bolesti	Svi ispitanici (N=80)
Kardiovaskularne komplikacije; N (%)	50 (62,5)
Dijabetička bolest bubrega; N (%)	22 (27,5)
Retinopatija; N (%)	17 (21,25)
Polineuropatija; N (%)	2 (2,5)

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak)

Prevalencija komplikacija šećerne bolesti tipa 2 nije se razlikovala među skupinama ispitanika s lošom i urednom regulacijom glikemije. Tablica 3 prikazuje raspodjelu komplikacija bolesti prema skupinama ispitanika s lošom i urednom regulacijom glikemije.

Tablica 3. Prevalencija komplikacija šećerne bolesti prema skupinama ispitanika s lošom i dobrom regulacijom glikemije.

	Ispitanici s lošom regulacijom glikemije N=72	Ispitanici s dobrom regulacijom glikemije N=8	P*
Kardiovaskularne komplikacije; N(%)	45 (62,5)	5 (62,5)	0,612
Dijabetička bolest bubrega; N(%)	20 (27,8)	2 (25)	0,436
Retinopatija; N(%)	15 (20,8)	2 (25)	0,622
Polineuropatija; N(%)	2 (2,8)	0 (0)	0,659

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak)

*hi-kvadrat test

Najveći broj ispitanika je bio na terapiji metforminom, njih 63 (78,8%). Terapiju DPP4 inhibitorom imao je 31 ispitanik (38,75%), terapiju SGLT2 inhibitorima imalo je 25 ispitanika (37,25%), a terapiju derivatima sulfonilureje imalo je 18 ispitanika (22,5%). Najmanje zastupljeni peroralni hipoglikemici u terapiji ispitanika bili su GLP1 receptor agonisti u 15 ispitanika (18,75%) i pioglitazon u 12 ispitanika (15%). U terapiji šećerne bolesti inzulin je koristio 21 ispitanik (26,25%), i to 10 ispitanika (12,5%) samo bazalni inzulin, 8 ispitanika (10%) bio je na bazal-bolus terapiji inzulinom te konačno 3 ispitanika (3,75%) na terapiji predmiješanim inzulinom.

Statistički značajna razlika između skupine ispitanika s lošom i skupine ispitanika s urednom regulacijom glikemije u uzimanju navedenih peroralnih hipoglikemika i inzulina pronađena je jedino kod terapije SGLT2 inhibitorima ($P=0,021$) i DPP4 inhibitorima ($P=0,026$). Pacijenti s lošom regulacijom glikemije u većoj su mjeri uzimali SGLT2 inhibitore i DPP4 inhibitore. Raspodjelu terapijskih opcija prema skupinama ispitanika ovisno o regulaciji glikemije prikazuje Tablica 4.

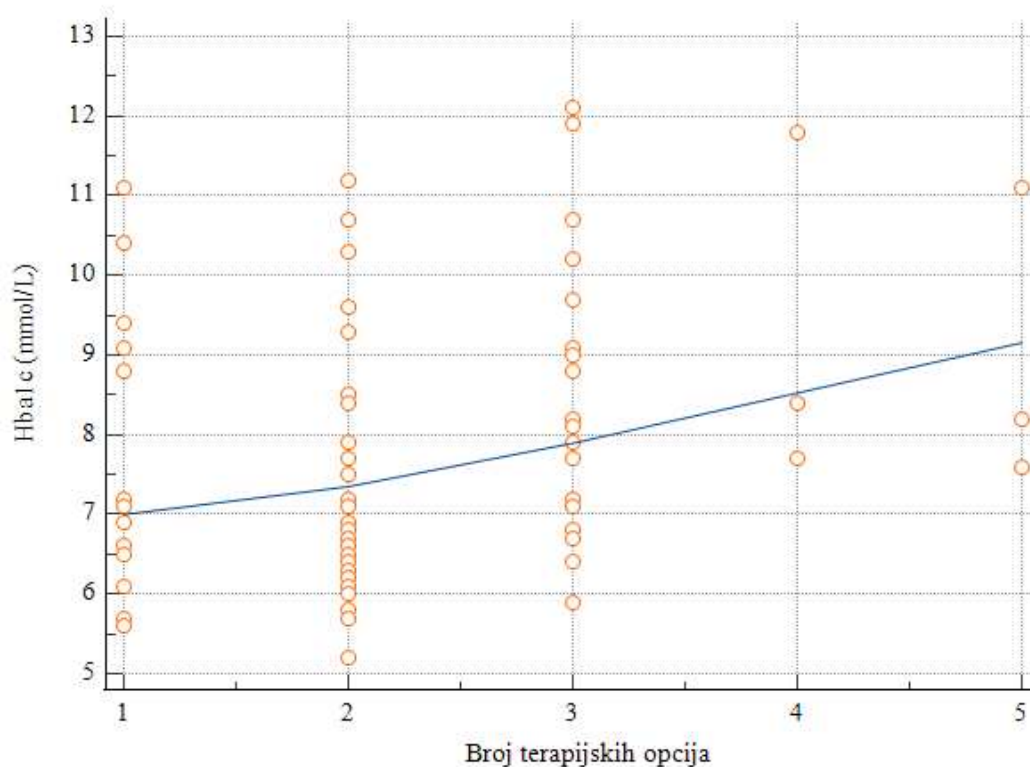
Tablica 4. Zastupljenost terapijskih opcija šećerne bolesti prema skupinama ispitanika s lošom i dobrom regulacijom glikemije.

	Ispitanici s lošom regulacijom glikemije N=72	Ispitanici s dobrom regulacijom glikemije N=8	P*
Metformin; N(%)	58 (80,56)	5 (62,5)	0,236
DPP4 inhibitori; N(%)	25 (34,72)	6 (75)	0,026
SGLT2 inhibitori; N(%)	26 (36,11)	0 (0)	0,021
Sulfonilureja; N(%)	16 (22,22)	2 (25)	0,858
GLP1 receptor agonisti; N(%)	14 (19,44)	1 (12,5)	0,633
Pioglitazon; N(%)	11 (15,28)	1 (12,5)	0,834
Inzulinska terapija; N(%)	19 (26,39)	1 (12,5)	0,389

Podaci su prikazani kao: N(%); Kratice: DPP4 – dipeptidil peptidaza, SGLT2 – engl. *Sodium-Glucose Transport Protein 2* (hrv. Kotransporter natrij-glukoza 2), GLP1 – engl. *Glucagon-like Peptid-1* (hrv. Glukagonu sličan peptid 1).

*hi-kvadrat test

Pozitivna korelacija između broja peroralnih hipoglikemika u terapiji ispitanika i vrijednosti HbA1c bila je statistički značajna ($P < 0,010$) s faktorom korelacije $\rho = 0,286$. Ova slaba pozitivna korelacija prikazana je na Slici 3.



Slika 3. Raspodjela vrijednosti HbA1c prema broju peroralnih hipoglikemika u terapiji ispitanika. Slaba pozitivna korelacija statistički je značajna i prikazana plavom linijom na grafu.

Od ostalih lijekova, ispitanici ove studije uzimali su statine (59 ispitanika, 73,75%), ACE inhibitore (36 ispitanika, 40%) i acetilsalicilnu kiselinu (5 ispitanika, 6,25%). Njih 47 (58,75%) je pritom uzimalo još neku terapiju pored dosad navedene, u koju smo ubrojili beta blokatore, diuretike, NOAK-e, blokatore kalcijevih kanala i ostale.

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju provedenom na uzorku od 80 ispitanika sa šećernom bolesti tip 2 u ambulanti dijabetologa 74% je imalo prekomjernu tjelesnu težinu. Obzirom na ulogu prekomjerne tjelesne težine na razvoj šećerne bolesti tip 2 ovaj podatak ne iznenađuje. Poznato je da je prekomjerno nakupljanje masnog tkiva važan čimbenik u razvoju šećerne bolesti tip 2. Ta povezanost je veća što je porast indeksa tjelesne mase veći. Svjetska epidemija pretilosti u direktnoj je korelaciji s epidemijom šećerne bolesti tip 2. Stanični i fiziološki mehanizmi koji povezuju ova dva entiteta su izuzetno složeni i obuhvaćaju promijenjenu funkciju beta stanica uzrokovanu debljinom, inzulinsku rezistenciju i biologijom masnog tkiva (111).

Brojne studije su pokazale visoku prevalenciju hipertenzije kod bolesnika s šećernom bolesti tip 2. Tako istraživanje obavljeno 2022. nalazi čak 70,5% dijabetičara koji imaju i hipertenziju (117). U našem ispitivanju 64% bolesnika uz dijabetes ima i hipertenziju. Dislipidemija je česta u dijabetičkoj populaciji. Prema dostupnoj literaturi 30-60% dijabetičara ima dislipidemiju (118, 119). U našem ispitivanju ta brojka je nešto viša i iznosi 77,5%. Razlika u odnosu na publikacije je vjerojatno posljedica malog uzorka u našem ispitivanju.

Lošom regulacijom glikemije smatra se vrijednost HbA1c-a veća od 6%, što je prisutno kod većine, odnosno točno 72 ispitanika (90%). Prosječna vrijednost HbA1c iznosila je 7,2%. Slična istraživanja na velikom broju ispitanika pokazala su da je regulacija glikemije kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti neadekvatna. Prema jednom istraživanju postotak muškaraca koji postižu terapijske ciljeve je 31,66%, a žena 26% (112). U našem istraživanju postotak muškaraca koji postižu terapijske ciljeve je 6,38%, a žena 15,15%. Razlozi za ovako mali postotak bolesnika koji postižu adekvatnu glikemiju su mnogobrojni. Ipak među njima se izdvaja klinička inercija. To je propust pravovremenog započinjanja ili intenziviranja terapije kod bolesnika koji nisu postigli ciljne vrijednosti glikemije. Smatra se kako je to ključni čimbenik odgovoran za neadekvatnu regulaciju glikemije kod bolesnika s šećernom bolesti tip 2. Uzroci kliničke inercije su različiti i međusobno ovisni, a mogu se odnositi na bolesnike, zdravstvene djelatnike, sustav zdravstvene zaštite i specifičnosti dostupnih metoda liječenja (113).

Najzastupljenije komplikacije u obuhvaćenoj populaciji su one kardiovaskularne, koje je imalo 50 ispitanika (62,5%). Prema literaturi, kardiovaskularne komplikacije razvija oko 32,2% bolesnika sa šećernom bolesti tip 2, što ove komplikacije čini najučestalijima (114). Razlika u zastupljenosti kardiovaskularnih komplikacija u ovom ispitivanju u odnosu na literaturu vjerojatno je uzrokovana malim brojem ispitanika u našem istraživanju. Kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti tip 2 su najčešći uzrok smrti kod ovih pacijenata. Procjenjuje se da oko polovica ovih bolesnika umire od kardiovaskularnih

komplikacija, najčešće od koronarne bolesti srca i moždanog udara. Prevencija makrovaskularnih komplikacija ima presudnu važnost kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 i obuhvaća dijetu, tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja, kontrolu glikemije i krvnog tlaka te liječenje dislipidemije (114). Obzirom na značaj kardiovaskularnih komplikacija prilagođene su i smjernice najvažnijih stručnih društava (ADA, EASD). Tako za bolesnike sa šećernom bolesti tip 2 koji imaju povišen kardiorrenalni rizik preporuča se liječenje u SGLT2I i GLP1 RA koji dokazano imaju kardioprotektivni učinak (7). Ostale zabilježene komplikacije su bubrežne komplikacije, prisutne u 22 ispitanika (27,5%), zatim retinopatija koja je bila prisutna u 17 ispitanika (21,25%), dok je najmanje zastupljena komplikacija bila polineuropatija koju je imalo svega 2 pacijenata (2,5%). Različita istraživanja u svijetu pokazala su različite rezultate vezano uz učestalost komplikacija. Tako studija provedena 2020. pokazuje najveću učestalost dijabetičke neuropatije od 23,9%, zatim retinopatije 12,4% i nefropatije 9,7% (115). Prevalencija komplikacija šećerne bolesti tipa 2 u ovom ispitivanju nije se razlikovala među skupinama ispitanika s lošom i dobrom regulacijom glikemije. Ovaj nalaz nije u suglasju s objavljenim studijama. Naime, pokazalo se kako je učestalost mikrovaskularnih komplikacija usko povezana s regulacijom glikemije (116).

Najveći broj ispitanika je bio na terapiji metforminom, njih 63 (78,8%). Ovaj visoki udio metformina u liječenju je očekivan i u skladu je sa smjericama stručnih društava (ADA, EASD). Lijek prvog izbora u regulaciji glikemije prema ADA smjericama je metformin. Ovaj lijek pokazuje značajne prednosti kao terapija prve linije u odnosu na pripravke sulfonilureje u kategorijama učinka na HbA1c, tjelesnu težinu i kardiovaskularnu smrtnost (7). Od ostalih lijekova najčešće su korišteni DPP4 inhibitori kod 31 ispitanika (38,75%), SGLT2 inhibitori kod 25 ispitanika (37,25%), a terapiju derivatima sulfonilureje imalo je 18 ispitanika (22,5%). Najmanje zastupljeni peroralni hipoglikemici u terapiji ispitanika bili su GLP1 receptor agonisti u 15 ispitanika (18,75%) i pioglitazon u 12 ispitanika (15%).

U terapiji šećerne bolesti inzulin je koristio 21 ispitanik (26,25%), i to 10 ispitanika (12,5%) samo bazalni inzulin, 8 ispitanika (10%) bilo je na bazal-bolus terapiji inzulinom te konačno 3 ispitanika (3,75%) na terapiji predmiješanim inzulinom. Očekivano je manji broj bolesnika liječen inzulinom sukladno smjericama za liječenje šećerne bolesti tip 2. Šećerna bolest je progresivna bolest, tako da je za očekivati kako će s vremenom bolesnici zahtijevati inzulinsko liječenje. Populacija bolesnika (ambulantno liječeni bolesnici) obuhvaćenih ovim ispitivanjem, uglavnom zahtijeva liječenje peroralnim pripravcima. Bazalni inzulin je najjednostavniji za inicijalnu primjenu inzulina i može se uspješno pridodati metforminu i

ostalim oralnim pripravcima. Bazalni inzulin prvenstveno prevenira noćnu hiperglikemiju i hiperglikemiju između obroka (7).

U ispitivanoj populaciji SGLT2 inhibitorima liječeno je 25 ispitanika (37,25%). Ovaj broj liječenih SGLT2 inhibitorima je značajno niži od očekivanog. Naime, prema smjernicama ADA-e svi bolesnici sa šećernom bolesti tip 2 s visokim rizikom razvoja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, srčanog zatajenja i/ili kronične bubrežne bolesti u liječenje primarno treba uključiti lijekove koji smanjuju kardioresnalni rizik. To su prije svega SGLT2 inhibitori i/ili GLP-1 RA kod kojih su dokazani korisni kardioresnalni učinci (7). U ispitivanoj populaciji kardiovaskularne komplikacije imalo je 50 bolesnika ili 62,5%. Uz to, dijabetičku bolest bubrega nalazimo kod 22 bolesnika ili 27,5%. Svi ovi bolesnici prema smjernicama trebaju biti liječeni SGLT2 inhibitorima.

U ovom ispitivanju utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija, između broja peroralnih hipoglikemika u terapiji ispitanika i vrijednosti HbA1c. Šećerna bolest je progresivna bolest, pa je za održavanje optimalne glikemije potrebno uvoditi dodatne lijekove, odnosno započeti kombiniranu terapiju. Uobičajeni pristup podrazumijeva dodatak nekog od oralnih lijekova metforminu, do postizanja željene glikemije. Na taj način se brže postiže terapijski cilj i produžuje trajanje efektivne terapije. Kombinirana terapija se uvodi kod bolesnika čiji je HbA1c 1,5-2% iznad ciljnih vrijednosti (7).

Ovo istraživanje ima nekoliko nedostataka koje treba uzeti u obzir. Primarno, ukupni broj ispitanika od 80 je nedovoljan da bi rezultate ovog istraživanja poopćili na populaciju. Uz to, ispitivanje je provedeno u jednom centru, te se rezultati ne mogu promijeniti na cjelokupnu populaciju bolesnika sa šećernom bolesti tip 2. Potrebno je provesti multicentrična ispitivanja s većim brojem ispitanika kako bi se ovi rezultati mogli potvrditi.

6. ZAKLJUČCI

1. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 je pretio.
2. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 prema vrijednostima HbA1c ima nezadovoljavajuću regulaciju glikemije.
3. Najčešće komplikacije u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 su kardiovaskularne komplikacije.
4. Prevalencija komplikacija šećerne bolesti tipa 2 nije se razlikovala među skupinama ispitanika s lošom i dobrom regulacijom glikemije.
5. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 liječi se metforminom.
6. Bolesnici sa šećernom bolesti tip 2 koji su imali lošiju regulaciju glikemije u usporedbi sa skupinom koji su imali dobru regulaciju glikemije imali su veći udio u terapiji DPP4-inhibitora i SGLT2 inhibitora.
7. Regulacija glikemije procijenjena prema vrijednostima HbA1c je u korelaciji s brojem peroralnih lijekova za liječenje šećerne bolesti tip 2.

7. LITERATURA

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principi interne medicine – priručnik. 19. američko/4. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2019. 904-12.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. 1244-64.
3. International Diabetes Federation. IDF Dijabetes Atlas [Internet]. Brussels: IDF; 2021 [citirano 19. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024 [citirano 19. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija udžbenik. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 194-205.
6. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46 (Suppl. 1):S19-S40.
7. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl. 1):S140–S157.
8. European Medical Association. Jardiance, INN-Empaglifozin [internet]. Zagreb:HALMED; 2019 [citirano 19. svibnja 2024.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_hr.pdf
9. HALMED. Pioglitazon Pliva 15 mg tablete [internet]. Zagreb: Halmed; 2024 [citirano 19. svibnja 2024.]. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Pioglitazon-Pliva-tablete-SPC_1.pdf
10. HALMED. Diaprel MR 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem [internet]. Zagreb: HALMED; 2023 [citirano 19. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Diaprel-MR-SPC.pdf>
11. European Medical Association. Saxenda, INN-liraglutide [internet]. Zagreb: HALMED; 2019 [citirano 19. svibnja 2024.]. Dostupno na:

https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_hr.pdf

12. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, i sur. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44:2589–625.
13. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, i sur. Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4:51–61.
14. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, i sur. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602–13.
15. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A modelbased meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105:1213–23.
16. Aroda VR, Gonzalez-Galvez G, Grøn R, i sur. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, openlabel, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:596–605.
17. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, i sur. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790–7.
18. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:543–51.
19. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389:2239–51.
20. Liu LL, Yi JP, Beyer J, Mayer-Davis EJ, Dolan LM, Dabelea DM, i sur. Type 1 and Type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl. 2):133–40.
21. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ i sur. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016;536:41–7.

22. McCarthy MI, Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363:2339–50.
23. Majithia AR, Florez JC. Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(2):100-6.
24. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194127.
25. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA i sur. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(7):614-9.
26. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ i sur. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes.* 2002;51:1022-7.
27. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:141–59.
28. Ross R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care.* 2003;26:944–5.
29. Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(8):1764-6.
30. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58:773–95.
31. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:37.
32. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
33. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ i sur. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1751-8.

34. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr. Diabetes Rep.* 2019;19:81.
35. Yamamoto WR, Bone RN, Sohn P, Syed F, Reissaus CA, Mosley AL i sur. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic beta cell. *J Biol Chem.* 2019;294:168–81.
36. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006; 368:1696–705
37. Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA, Dupré J. Identifi cation and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent Prog Horm Res.* 1975;31:487–532.
38. Kreyman B, Williams G, Ghatel MA, Bloom SR. Glucagonlike peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987;2:1300–4.
39. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B i sur. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology.* 2003;144:5149–58.
40. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131–57.
41. Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29:46–52.
42. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(Suppl. 5):12-9.
43. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(10):1780-95.
44. Li X, Watanabe K, Kimura I. Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1882.
45. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D i sur. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-72.
46. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients.* 2015;7(4):2930-46.

47. Shan Z, Sun T, Huang H, Chen S, Chen L, Luo C i sur. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):888-94.
48. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res.* 2008;102(4):401-14.
49. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM, Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(13):7996-8001.
50. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL i sur. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003;300(5622):1140-2.
51. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J i sur. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet.* 2003;34(3):267-73.
52. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S i sur. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8466-71.
53. Phielix E, Schrauwen-Hinderling VB, Mensink M, Lenaers E, Meex R, Hoeks J i sur. Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies in vivo mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57(11):2943-9.
54. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804-14.
55. Pearson T, Wattis JA, King JR, MacDonald IA, Mazzatti DJ. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bull Math Biol.* 2016;78(6):1189-217.
56. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39.
57. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90(5A):11G-18G.

58. Satoh T. Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):18677-92.
59. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev.* 2020;41(4):594–609.
60. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-406.
61. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017;66(4):815-22.
62. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab.* 2020;34:27-42.
63. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* 2016;23(5):770-84.
64. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-70.
65. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM i sur. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
66. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD i sur. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003;108(6):736-40.
67. Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: Implications for diabetes. *Diabetologia.* 2019;62:223–32.
68. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 2019;576(7785):51-60.
69. Maki KC, Kelley KM, Lawless AL, Hubacher RL, Schild AL, Dicklin MR i sur. Validation of insulin sensitivity and secretion indices derived from the liquid meal tolerance test. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(6):661-6.

70. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(2):139-43.
71. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, Scheen A, Paquot N, Piette J. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2014;92(1):131-41.
72. Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, Koliaki C, Marcucci M, Zhang D i sur. Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(26):9597-602
73. Meidute Abaraviciene S, Lundquist I, Galvanovskis J, Flodgren E, Olde B, Salehi A. Palmitate-induced beta-cell dysfunction is associated with excessive NO production and is reversed by thiazolidinedione-mediated inhibition of GPR40 transduction mechanisms. *PLoS One.* 2008;3(5):e2182.
74. Paolisso G, Gambardella A, Tagliamonte MR, Saccomanno F, Salvatore T, Gualdiero P i sur. Does free fatty acid infusion impair insulin action also through an increase in oxidative stress? *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4244-8
75. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):98-107.
76. Wei Y, Wang D, Topczewski F, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(2):E275-81.
77. Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP i sur. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science.* 2000;287(5453):664-6.
78. Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, Sergeev P, Weber M, Fontana A i sur. Glucose induces beta-cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes.* 2001;50(8):1683-90.
79. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA i sur. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* 2002;110(6):851-60.

80. Schumann DM, Maedler K, Franklin I, Konrad D, Størling J, Böni-Schnetzler M i sur. The Fas pathway is involved in pancreatic beta cell secretory function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2861-6.
81. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):585-94.
82. Hajduch E, Balendran A, Batty IH, Litherland GJ, Blair AS, Downes CP i sur. Ceramide impairs the insulin-dependent membrane recruitment of protein kinase B leading to a loss in downstream signalling in L6 skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2001;44(2):173-83.
83. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(7):497-505.
84. Montal ED, Dewi R, Bhalla K, Ou L, Hwang BJ, Ropell AE i sur. PEPCCK Coordinates the Regulation of Central Carbon Metabolism to Promote Cancer Cell Growth. *Mol Cell*. 2015;60(4):571-83.
85. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(3):144-52.
86. Choi KM. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(1):1-6.
87. Misu H, Ishikura K, Kurita S, Takeshita Y, Ota T, Saito Y i sur. Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(4):e34952.
88. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB i sur. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275
89. Sanches JM, Zhao LN, Salehi A, Wollheim CB, Kaldis P. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *FEBS J*. 2023;290(3):620-48.
90. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543–67.

91. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
92. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287(19):2570-81.
93. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med.* 2004;116(Suppl 5A):11S-22S.
94. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care.* 1996;19(4):390-3.
95. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2104-12.
96. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99.
97. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3171-82.
98. Kessler L, Wiesel ML, Attali P, Mossard JM, Cazenave JP, Pinget M. Von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes Metab.* 1998;24(4):327-36.
99. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJ. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(5):436-60.
100. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(1):60-74.
101. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
102. Slyne J, Slattery C, McMorrow T, Ryan MP. New developments concerning the proximal tubule in diabetic nephropathy: in vitro models and mechanisms. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl 4):iv60-7.
103. Altmann C, Schmidt MHH. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):110.

104. Wei L, Sun X, Fan C, Li R, Zhou S, Yu H. The pathophysiological mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:963615.
105. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(3):192–9
106. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2009;6(5):1232–47.
107. Yang T, Qi F, Guo F, Shao M, Song Y, Ren G i sur. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Mol Med.* 2024;30(1):71.
108. Up to date. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [Internet]. Waltham USA: Wolters Kluwer Health; 2024 [citirano 10. lipnja 2024.]. Dostupno na: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus – UpToDate
109. Up to date. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features [Internet]. Waltham USA: Wolters Kluwer Health; 2024 [citirano 10. lipnja 2024.]. Dostupno na: Diabetic retinopathy: Classification and clinical features – UpToDate
110. Thota S, Akbar A. StatPearls [Internet]. Bethesda USA: National Library of Medicine; 2023 [citirano 10.lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/>
111. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022;34(1):11-20.
112. Yousefzadeh G, Shokoohi M, Najafipour H. Inadequate control of diabetes and metabolic indices among diabetic patients: A population based study from the Kerman Coronary Artery Disease Risk Study (KERCADRS). *Int J Health Policy Manag.* 2014;4(5):271-7.
113. Triplitt C. Improving treatment success rates for type 2 diabetes: recommendations for a changing environment. *Am J Manag Care.* 2010;16(7 Suppl):S195-200.
114. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.

115. Sheleme T, Mamo G, Melaku T, Sahilu T. Prevalence, Patterns and Predictors of Chronic Complications of Diabetes Mellitus at a Large Referral Hospital in Ethiopia: A Prospective Observational Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4909-18.
116. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S3-11.
117. Naseri MW, Esmat HA, Bahee MD. Prevalence of hypertension in Type-2 diabetes mellitus. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;78:103758
118. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502.
119. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):483-95.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Glavni cilj ovog istraživanja je analizirati obilježja i terapiju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u ambulanti dijabetologa.

Ispitanici i postupci: U istraživanje je uključeno 80 ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2, starijih od 18 godina, koji se liječe u Centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma KBC Split. Podaci o bolesnicima su prikupljeni iz BIS-a. Prikupljeni podaci uključuju informacije o spolu, dobi, ITM-e, HbA1c, komplikacijama šećerne bolesti i terapiji.

Rezultati: Udio bolesnika sa prekomjernom tjelesnom težinom je bio 74%. Prosječna vrijednost HbA1c bila je 7,2%, a udio bolesnika s lošom regulacijom glikemije bio je 90%. Najzastupljenije komplikacije šećerne bolesti bile su kardiovaskularne (62,5%), potom bubrežne (27,5%), retinopatija (21,25%) i polineuropatija (2,5%). Nije bilo značajne razlika među skupinama s dobrom i loše reguliranom glikemijom u prevalenciji kardiovaskularnih komplikacija ($P=0,612$), dijabetičke bolesti bubrega ($P=0,436$), retinopatiji ($P=0,622$) i polineuropatiji ($P=0,659$). Najveći udio ispitanika bio je liječen metforminom (78,8%), potom DPP4 inhibitorima (38,75%), SGLT2 inhibitorima (37,25%), sulfonilureom (22,5%), GLP1 RA (18,75%), pioglitazonom (15%). Udio bolesnika koji su liječeni inzulinom bio je 26,25%. Bolesnici sa šećernom bolesti tip 2 koji su imali lošiju regulaciju glikemije u usporedbi sa skupinom koji su imali dobru regulaciju glikemije imali su značajno veći udio u terapiji DPP4-inhibitora ($P=0,026$) i SGLT2 inhibitora ($P=0,021$). Utvrđena je statistički pozitivna povezanost između broja peroralnih hipoglikemika i vrijednosti HbA1c ($p=0,286$, $P=0,010$).

Zaključci: U bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 pronađena je visoka prevalencija pretilosti, a prema vrijednostima HbA1c regulacija glikemije nije bila zadovoljavajuća. Najčešće kronične komplikacije šećerne bolesti su bile kardiovaskularne bolesti, a prevalencija komplikacija šećerne bolesti tipa 2 nije se razlikovala među skupinama ispitanika s lošom i urednom regulacijom glikemije. Najveći udio bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 liječi se metforminom. Bolesnici sa šećernom bolesti tip 2 koji su imali lošiju regulaciju glikemije u usporedbi sa skupinom koji su imali dobru regulaciju glikemije imali su veći udio u terapiji DPP4- inhibitora i SGLT2 inhibitora. Regulacija glikemije je bolja kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 koji se liječe s više peroralnih hipoglikemika.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Pharmacotherapy of Type 2 diabetes in the diabetologist's office

Objectives: The main goal of this research is to analyse the characteristics and therapy of patients with type 2 diabetes in a diabetologist's clinic.

Subjects and methods: Eighty participants diagnosed with type 2 diabetes, aged over 18, who are treated at the Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases Centre of University Hospital of Split were included in the study. Data on the patients were collected from the BIS. The collected data include information on gender, age, ITM, HbA1c, diabetes complications, and therapy.

Results: The proportion of overweight patients was 74%. The average HbA1c value was 7.2%, and the proportion of patients with poor glycaemic control was 90%. The most common diabetes complications were cardiovascular (62.5%), followed by renal (27.5%), retinopathy (21.25%), and polyneuropathy (2.5%). There were no significant differences between the groups with good and poor glycaemic control in the prevalence of cardiovascular complications ($P=0.612$), diabetic kidney disease ($P=0.436$), retinopathy ($P=0.622$), and polyneuropathy ($P=0.659$). The majority of participants were treated with metformin (78.8%), followed by DPP4 inhibitors (38.75%), SGLT2 inhibitors (37.25%), sulfonylureas (22.5%), GLP1 RAs (18.75%), and pioglitazone (15%). The proportion of patients treated with insulin was 26.25%. Patients with type 2 diabetes who had poorer glycaemic control, compared to the group with good glycaemic control, had a significantly higher proportion of DPP4 inhibitor ($P=0.026$) and SGLT2 inhibitor ($P=0.021$) therapy. A statistically positive correlation was found between the number of oral hypoglycaemics and HbA1c levels ($p=0.286$, $P=0.010$).

Conclusions: In patients with type 2 diabetes, a high prevalence of obesity was found, and glycaemic control was not satisfactory based on HbA1c values. The most common chronic complications of diabetes were cardiovascular diseases, and the prevalence of type 2 diabetes complications did not differ between groups of patients with poor and good glycaemic control. The majority of patients with type 2 diabetes are treated with metformin. Patients with type 2 diabetes who had poorer glycaemic control, compared to the group with good glycaemic control, had a higher proportion of DPP4 inhibitor and SGLT2 inhibitor therapy. Glycaemic control is better in patients with type 2 diabetes who are treated with more oral hypoglycaemics.

10. ŽIVOTOPIS

