

Pojavnost nuspojava na metformin u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u odnosu na pripravak metformina, educiranost bolesnika i propisivača terapije

Jovović, Bojana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:432267>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bojana Jovović

**POJAVNOST NUSPOJAVA NA METFORMIN U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM
BOLEŠĆU TIP 2 U ODNOSU NA PRIPRAVAK METFORMINA, EDUCIRANOST
BOLESNIKA I PROPISIVAČA TERAPIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bojana Jovović

**POJAVNOST NUSPOJAVA NA METFORMIN U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM
BOLEŠĆU TIP 2 U ODNOSU NA PRIPRAVAK METFORMINA, EDUCIRANOST
BOLESNIKA I PROPISIVAČA TERAPIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija	2
1.2 Klasifikacija	2
1.3. Epidemiologija	3
1.4. Patogeneza i patofiziologija šećerne bolesti	4
1.5. Klinička slika	5
1.6. Dijagnoza	6
1.7. Komplikacije	8
1.7.1 Akutne komplikacije	8
1.7.2. Kronične komplikacije	10
1.8. Liječenje	12
1.8.1. Opći principi liječenja	12
1.8.2. Higijensko-dijetetske mjere	12
1.8.3. Inzulinska terapija	13
1.8.4. Peroralna farmakološka terapija.....	15
1.8.5. Neinzulinski injektibilni lijekovi	17
1.8.6. Metformin.....	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	19
2.2. Hipoteze	20
3. ISPITANICI I METODE	21
3.1. Ispitanici	22
3.2. Metode istraživanja	22
3.3. Etička načela	23
3.4. Statistički postupci	23
4. REZULTATI	24
5. RASPRAVA	33
6. ZAKLJUČCI	37

7. LITERATURA.....	39
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY.....	48
10. ŽIVOTOPIS.....	51
11. PRILOZI.....	53

Zahvaljujem...

Svom mentoru, doc.dr.sc. Mladenu Krniću, na dobroj volji, uloženom vremenu i stručnim savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada, što je obilježilo završno poglavlje mog studiranja

Svim svojim prijateljima, na ustrajnom prijateljstvu i razumijevanju na svako moje „nemam vremena“, na strpljenju za predispitna paničarenja i iskrenom radovanju nakon svakog mog postignutog uspjeha

Za kraj, najveća Hvala mojoj obitelji koja je uvijek moj „vjetar u leđa“, posebno roditeljima na svim omogućenim prilikama, njihovoj beskrajnoj ljubavi i uvijek sigurnoj luci

POPIS KRATICA

DM – šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*)

IDF – Međunarodna organizacija za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*)

T1DM – šećerna bolest tip 1

T2DM – šećerna bolest tip 2

SGLT2 – kotransportera za glukozu i natrij u proksimalnim tubulima (engl. *Sodium-GLucose co-Transporter type 2*)

ADA – Američkog udruženja za dijabetes (engl. American Diabetes Association)

OGTT – test oralne tolerancije glukoze (engl. Oral glucose tolerance test)

FGR – glukoza u plazmi na tašte (engl. Fasting plasma glucose)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

DKA – dijabetička ketoacidoza

1. UVOD

1.1. Definicija

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus* - DM) je skup kroničnih poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, čija je glavna karakteristika kronično povišena koncentracija glukoze u krvi, odnosno hiperglikemija. Hiperglikemija je uzrokovana poremećajem lučenja ili djelovanja inzulina na periferna tkiva, a može biti i kombinacija oba uzroka. Stanje dugotrajne hiperglikemije dovodi do oštećenja malih i velikih krvnih žila, živaca, kao i drugih tkiva, što uzrokuje narušenu funkciju brojnih organa. Najizraženije komplikacije tih oštećenja tih organa su u vidu retinopatije, neuropatije, nefropatije i kardiovaskularnih bolesti (1).

1.2 Klasifikacija

Kada je šećerna bolest dijagnosticirana od izuzetne je važnosti pacijentima odrediti tip same bolesti. Ovisno o tome razlikuje se liječenje, kao i prognoza bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija prihvaća klasifikaciju Američke udruge za dijabetes koja razlikuje 4 osnovne velike skupine: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, gestacijska šećerna bolest i ostali posebni tipovi šećerne bolesti (2).

Tip 1 šećerne bolesti (ranije nazivan „o inzulinu ovisni“ ili juvenilni tip) u podlozi nastanka ima autoimuno razaranje β -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Posljedično nastaje potpuni ili gotovo potpuni prestanak lučenja inzulina (1, 2).

Tip 2 šećerne bolesti (ranije nazivan „o inzulinu neovisni“, adultni tip) je multifaktorijalna bolest koju karakterizira neosjetljivost perifernih tkiva na inzulin kao i neadekvatan odgovor β -stanica (1).

Gestacijsku šećernu bolest karakterizira netolerancija glukoze koja nastaje za vrijeme trudnoće. U pravilu se vrijednosti glukoze nakon poroda vrata u referentne intervale, osim kod otprilike 10% trudnica, iako i za ostale postoji visok rizik od pojave šećerne bolesti kasnije u životu (2).

Posebni tipovi šećerne bolesti su skupina vrlo raznolikih uzroka. Jedan od najčešće spominjanih oblika bolesti iz ove skupine je monogeniski defekt β -stanica (MODY), a ostali nastaju zbog genskog poremećaja u djelovanju inzulina (npr. Alstomov sindrom), bolesti

egzokrinog dijela gušterače (npr. cistična fibroza), endokrinopatija, uzimanja lijekova, zaraznih bolesti i poremećaja inzulinskih receptora.

1.3. Epidemiologija

Šećerna bolest danas zauzima jedno od vodećih mjesta među javnozdravstvenim problemima. Najveći postotak otpada na tip 2, koji je zastupljen u oko 90% slučajeva, dok se tip 1 manifestira u 5 do 10% slučajeva. Na preostale oblike bolesti otpada oko 1% (1). Ovako velika zastupljenost tipa 2 pripisuje se većoj izloženosti rizičnim faktorima poput pretilosti, nezdravih prehrambenih navika te smanjene fizičke aktivnosti koji sudjeluju u etiopatogenezi.

Prema zadnjim procjenama trenutačno u svijetu od šećerne bolesti boluje 537 milijuna ljudi, u dobi između 20 i 79 godina. Te brojke čine globalnu prevalenciju od 10,5% (3). Šećernoj bolesti kao izravnom uzroku smrti pripisuje se više od 1,5 milijuna smrti godišnje (4). Kako istraživanja pokazuju, do 2045. godine očekuje se porast broja oboljelih na 782,3 milijuna (3). Sve ove činjenice opravdavaju naziv globalne epidemije ili pandemije.

U urbanim sredinama prevalencija je veća nego u ruralnim (12.1% naspram 8,3%) te u područjima koja su ekonomski bogatija u usporedbi s područjima s nižim dohotkom (11.1% naspram 5,5%). Između 2021. i 2045. godine, najveći relativni porast prevalencije DM-a se očekuje u zemljama sa srednjim dohotkom u usporedbi sa zemljama s visokim i niskim prihodima (21.1%, 12,2% i 11,9%, redom navođenja). Prema izvješću Međunarodne organizacije za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation – IDF*) prevalencija šećerne bolesti je veća u muškoj populaciji u odnosu na žensku, u dobnim skupinama od 25 ppdo 69 godina, no prevalencija u odnosu na spol se skoro izjednačava u dobnim skupinama od 75 –79 godina. Također se porastom životne dobi uočava porast prevalencije šećerne bolesti (3).

U Europi od šećerne bolesti boluje 61 milijun osoba u dobi od 20 do 79 godina, a u Hrvatskoj je, prema podacima CroDiab Registra iz 2021. godine, registrirano 327.785 oboljelih. S obzirom na to da je, prema istraživanjima, bolest dijagnosticirana kod svega 60% oboljelih, stvarni broj osoba s dijabetesom u RH procjenjuje se na oko 500 000 (5).

Liječenje šećerne bolesti predstavlja velike financijske izdatke za zdravstveni sustav. Smatra se da su oni za 2021. godinu, globalno, iznosili preko 966 milijardi USD (3). U

Europi su troškovi bili oko 189 milijardi američkih dolara godišnje, a u Hrvatskoj HZZO utroši otprilike 4,6 milijardi kuna(5, 6).

1.4. Patogeneza i patofiziologija šećerne bolesti

Tip 1 šećerne bolesti (T1DM) je autoimunosna bolest kod koje se nalazi stanično posredovana destrukcija β -stanica Langerhasovih otočića gušterače, što u konačnici dovodi do apsolutnog manjka inzulina i, posljedično, potrebe za inzulinskom terapijom. Incidencija je češća u mlađim životnim razdobljima, ali može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi (1, 7). U autoimunosnom razaranju sudjeluju CD4+ i CD8+ T limfociti i makrofazi (8). Za bolest je karakteristična prisutnost autoprotutijela na stanice otočića, na inzulin, na enzim-dekarboksilazu glutaminske kiseline i tirozin fosfatazu (1). Postoji značajna povezanost T1DM sa određenim HLA podtipovima klase II na kromosomu 6. Identificirani podtipovi koji nose povećan rizik su HLA DR3 i HLA DR4 ili geni koji kodiraju DQ molekule. Istraživanja potvrđuju da se čak 60% genske osjetljivosti prenosi preko HLA sustava (9, 10). Postoje i istraživanja na monozigotnim i dizigotnim blizancima koji ukazuju na značajnu ulogu i okolišnih faktora za razvoj bolesti, a najveću korelaciju nalazimo nakon virusnih infekcija poput zaušnjaka, coxsackie B i rubeole (11). Časopis The Lancet Diabetes & Endocrinology objavio je opsežnu studiju od gotovo 200.000 ljudi kojom je pokazano da danas aktualni COVID-19 može povećati rizik od dijabetesa, mjesecima nakon infekcije (12).

Tip 2 šećerne bolesti (T2DM) je prototip multifaktorijalne bolesti, u čijoj etiopatogenezi postoji kombinirani učinak okolišnih i genskih čimbenika (1). Genski čimbenici su više izraženi u odnosu na tip 1, pokazujući konkordanciju od 70% u studijama blizanaca (13). Tip 2 je poligenski oblik bolesti. U istraživanjima je nađeno >400 genskih signala koji djeluju kao modulatori sklonosti nasljeđivanja (1, 14). Najistaknutiji rizični čimbenik je pretilost, posebice kod debljine centralnog tipa, kad dominira masno tkivo u abdominalnoj regiji (15). Ostali okolišni rizični faktori su stanja i ponašanja koja pogoduju pretilosti, primjerice niska razina obrazovanja i svjesnosti, smanjena tjelesna aktivnost, pijenje velikih količina alkohola, pušenje, a značajan učinak imaju i još neka medicinska stanja poput visokog sistoličkog krvnog tlaka, kasne dobi menarhe itd. (16). Pretilost preko različitih upalnih mehanizama i disregulacije adipokina potiče inzulinsku rezistenciju, glavnu značajku T2DM, koja uzrokuje niz metaboličkih abnormalnosti u organizmu pojedinca (15, 17). Inzulin inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri te potiče unos glukoze u stanice

perifernih tkiva, posebice stanice masnog tkiva i skeletnog mišića. U fazi razvijene inzulinske rezistencija izostaju navedeni učinci i gušterača kompenzacijski povećava proizvodnju inzulina kako bi se osigurala homeostaza. Kompenzatorno povećanje proizvodnje inzulina, uz druge mehanizme, postupno dovede do iscrpljenja beta stanica i, naposljetku, njihove disfunkcije. Kada mehanizmi kompenzacije zakažu, prvo se javljaju poremećene glikemijske vrijednosti postprandijalno i/ili natašte, a daljnjim smanjenjem sekrecije inzulina i povećanjem stvaranja glukoze u jetri, hiperglikemija postaje permanentna (18, 19). Ulogu u napredovanju T2DM ima i disregulacija inkretinskih hormona. Istraživanja pokazuju da ona nastupi sekundarno nakon pojave inzulinske rezistencije i intolerancije na glukozu (pretilost joj pogoduje), ali značajno pridonosi pogoršanju kontrole glikemije u bolesnika s dijabetesom. Inkretini su polipeptidi koje luče enterociti u probavnom sustavu (20). Djeluju na oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri te smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca (21). Studije pokazuju i da je kod dijabetičara tipa 2 povećana ekspresija SGLT2 (engl. *Sodium-GLucose co-Transporter type 2*) kotransportera za glukozu i natrij u proksimalnim tubulima. To stanje uzrokuje povećani bubrežni prag za glukozu, a time i veće koncentracije glukoze u plazmi (22). Pod terminom zlokobni oktet DeFronzo je 2009. objedinio patofiziološke mehanizme koji sudjeluju u nastanku inzulinske rezistencije i kasnijeg relativnog ili apsolutnog manjka inzulina. Tu osim mišića, jetre i β -stanica igraju ulogu i masne stanice, gastrointestinalni trakt, α -stanice, bubrezi i mozak te svi zajedno pridonose netoleranciji na glukozu u osoba s dijabetesom tipa 2 (23).

1.5. Klinička slika

Simptomi šećerne bolesti rezultat su hiperglikemije. Karakterističan je trijas simptoma: poliurija, polidipsija i polifagija. Poliurija obično nastaje kao posljedica osmotske diureze, što dovodi do prekomjernog žeđanja. Ne nadomjesti li se potrebna tekućina, može dovesti do dehidracije (ponekad i teške) i rezultirati malaksalošću, slabošću ili promjenama mentalnog statusa. Polifagija nastaje jer glukoza ne može ući u stanice pa je one nisu u stanju pretvoriti u energiju (osim toga, velike količine glukoze se gube poliurijom). Stanično gladovanje signalizira da je potrebno unijeti još energije u organizam. (24). Ovakva klinička slika je tipičnija za T1DM zbog naglog razvoja hiperglikemije (25). Takvi bolesnici se najčešće po prvi put prezentiraju u simptomaskoj hiperglikemiji ili dijabetičkoj ketoacidozi, a u anamnezi nalazimo opisane simptome. Bolesnici s tipom 2 češće se otkrivaju pri

laboratorijskoj dijagnostici drugih bolesti ili rutinskim pregledima, premda i oni mogu pokazivati znakove simptomatske hiperglikemije (2, 24). Neobjašnjivi gubitak težine, mučnina i povraćanje, umor i nemir, sklonost infekcijama te bolovi u tijelu također su česti znakovi DM-a te mogu dosta pomoći u dijagnostici još neotkrivene bolesti (2, 25).

1.6. Dijagnoza

Na šećernu bolest mogu uputiti tipični simptomi, no za konačnu potvrdu koriste se testovi iz krvi koji pokazuju povišene vrijednosti glukoze u plazmi (24). Prema smjernicama *American Diabetes Association* (ADA) testovi na kojima se bazira dijagnoza su mjerenje glukoze natašte, test oralne tolerancije glukoze (OGTT), slučajno izmjerena glukoza u krvi i glikirani hemoglobin (HbA1c) (26). Specifično za T1DM u dijagnostici nam može poslužiti i određivanje višestrukih autoantitijela na stanice otočića, na inzulin, na enzim dekarboksilazu glutaminske kiseline i tirozin fosfatazu (1, 24).

Glukoza u plazmi natašte (FPG od engl. *fasting plasma glucose*) najvjerodostojnije je izmjeriti nakon 8-12 h bez konzumiranja hrane. Vrijednost iznad 7.0 mmol/L spada u dijagnostički okvir DM-a.

Kod nasumičnog mjerenja, koncentracija glukoze veća ili jednaka od 11,1 mmol/L uz klasične simptome hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, smatra se kriterijem za postavljanje dijagnoze DM-a.

OGTT je standardizirani test kojim se prije i 2 h nakon uzimanja vodene otopine 75 g koncentrirane glukoze mjere vrijednosti glukoze u krvi. Na dijabetes upućuju vrijednosti veće ili jednake od 11,1 mmol/L (26).

Glikirani hemoglobin (HbA1c) u krvi daje podatak o prosječnim razinama glukoze u krvi pojedinca tijekom prethodna dva do tri mjeseca, što je otprilike vrijeme polživota crvenih krvnih stanica koje sadržavaju taj hemoglobin. Granična vrijednost za dijagnosticiranje dijabetesa iznosi $\geq 6,5\%$. Osim za testiranje, razina HbA1c preporučuje se i za praćenje dijabetesa jer dobro korelira s rizikom od dugotrajnih komplikacija. Dobar je prediktor lipidnog profila te značajno korelira s rizikom za pojavu kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara (27).

Tablica 1. Kriteriji za dijagnosticiranje šećerne bolesti

FPG ≥ 7 mmol/L bez kalorijskog unosa najmanje 8 sati
ILI
2-h PG tijekom 75-g OGTT $\geq 11,1$ mmol/L Test se provodi kako je opisala SZO, koristeći opterećenje sa 75 g bezvodne glukoze otopljene u vodi
ILI
HbA1c $\geq 6,5$. Test se treba izvesti u laboratoriju korištenjem metode koja je NGSP certificirana i standardizirana za DCCT test.
ILI
U bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, nasumična razina glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L

FPG: glukoza u plazmi natašte; OGTT: oralni test tolerancije glukoze; SZO: Svjetska zdravstvena organizacija; 2-h PG: glukoza u plazmi 2 h nakon obroka
Preuzeto i prilagođeno prema: American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2019;43:S14–31.

Za pravilno postavljanje dijagnoze, sve gore navedene testove je potrebno ponoviti, osim u slučaju simptomatske hiperglikemije. Važno je naglasiti da se vrijednosti koncentracije glukoze uvelike razlikuju, ovisno o tome je li uzorak iz pune krvi ili iz plazme. Puna krv pokazuje razine glukoze manje za 10-15% od one u plazmi, tj. za vrijednost hematokrita (28).

Svi prethodno navedeni testovi mogu se koristiti i za dijagnosticiranje predijabetesa, samo se razlikuju referentne vrijednosti koje su navedene u tablici 2 (26). To je stanje kod kojeg su vrijednosti šećera u krvi više od normalnih, no još nedovoljne da bi se dijagnosticirala bolest. Najčešće nalazimo IFPG (poremećenu glukožu na tašte, od engl. *impaired fasting plasma glucose*) i IGT (poremećenu toleranciju glukoze, od engl. *impaired glucose tolerance*) Od izuzetne je važnosti dijagnosticirati ovo stanje jer je populacija s predijabetesom pod povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (čak 3 do 10 puta) i kardiovaskularnih komplikacija (29, 30).

Tablica 2. Kriteriji za dijagnosticiranje predijabetesa

FPG od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L
ILI
2-h PG tijekom 75-g OGTT 7,8 mmol/L do 11,0 mmol/L (IGT)
ILI
Hb1c 5,7-6,4%

FPG: glukoza u plazmi natašte; OGTT: oralni test tolerancije glukoze; SZO: Svjetska zdravstvena organizacija; 2-h PG: glukoza u plazmi 2 h nakon obroka
Preuzeto i prilagođeno prema: American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2019;43:S14–31.

1.7. Komplikacije

Komplikacije šećerne bolesti mogu se podijeliti na akutne i kronične.

1.7.1 Akutne komplikacije

U akutne komplikacije, koje su i po život opasne, ubrajamo dijabetičku ketoacidozu, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS), laktacidozu i hipoglikemije. Za tip 1 bolesti tipičnije su dijabetička ketoacidoza i teška hipoglikemija dok se u tipu 2 češće pojavljuju HHS bez ketoacidoze i laktična acidoza (31).

Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija. Definira se kao koncentracija glukoze u krvi <3,9 mmol/L u bolničkim i izvanbolničkim uvjetima (31, 32). Praćena je razvojem autonomnih ili neuroglikopeničnih simptoma, o kojima ovisi težina kliničke slike (tablica 3. i 4.), a odgovaraju na davanje ugljikohidrata (33). Najčešće se javlja kao nuspojava lijekova, uglavnom inzulina i derivata sulfonilureje, iako se može javiti i nakon gladovanja, kao i reaktivna, nakon obroka (2, 31).

Tablica 3. Simptomi hipoglikemije

Neurogeni (autonomni)	Neuroglikopeniski
Drhtanje	Poteškoće s koncentracijom
Lupanje srca	Zbunjenost, slabost, pospanost, promjene vida
Znojenje	Poteškoće s govorom, glavobolja, vrtoglavica
Anksioznost	
Glad	
Mučnina	
Trnci	

Preuzeto i prilagođeno prema: Dijabetes Kanada | Smjernice za kliničku praksu - za citiranje [Internet]. [citirano 24.travnja]. Dostupno na: <https://guidelines.diabetes.ca/forcitation>

Tablica 4. Ozbiljnost hipoglikemije

Blaga: autonomni simptomi. Osoba se može samoliječiti.

Umjerena: autonomni i neuroglikopenijski simptomi. Osoba se može samoliječiti.

Teška: osobi je potrebna pomoć druge osobe. Može doći do gubitka svijesti. Glukoza u plazmi je $<2,8$ mmol/L

Preuzeto i prilagođeno prema: Dijabetes Kanada | Smjernice za kliničku praksu - za citiranje [Internet]. [citirano 24.travnja]. Dostupno na: <https://guidelines.diabetes.ca/forcitation>

Dijabetiča ketoacidoza (DKA) je akutna metabolička komplikacija DM praćena hiperglikemijom (mada postoji i euglikemična DKA) uz hiperketonemiju i metaboličku acidozu. Češća je kod T1DM, ali može se u stresnim situacijama (npr. infarkt miokarda) javiti i kod T2DM. Kliničku sliku karakterizira mučnina, povraćanje, bolovi u truhu, uz promjene stanja svijesti i popratnu dehidraciju.

Sličnom kliničkom slikom se prezentira *hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS)*, još jedna akutna komplikacija DM. Razlikuje ih što su u HHS-u razine inzulina dovoljne da spriječe lipolizu i ketogenezu pa se ne razvija acidoza. HHS je znatno češće komplikacija T2DM, a obično su precipitirajući čimbenici upalna stanja, sepsa, infarkt miokarda, moždani udar, teška dehidracija i druge akutne bolesti. Klinička slika ova dva stanja je rezultat apsolutno ili relativno niske razine cirkulirajućeg inzulina uz povećanu razinu proturegulacijskih hormona (glukagon, kateholamini, kortizol i hormon rasta). Posljedično se javlja poremećeno iskorištavanje glukoze i njena povećana proizvodnja u jetri i bubrezima. Razvija se izrazita hiperglikemija, a stanice su „gladne“. Lipolizom organizam pokušava nadomjestiti supstrat za energiju. Povećava se proizvodnja ketona što uzrokuje metaboličku acidozu, koja je pojačana stalnim gubitkom tekućine i elektrolita (24, 31, 32).

Laktična acidoza se obično javlja ako uz dijabetes postoji poremećaj oksigenacije, kao kod šoka, sepse, trovanja ugljičnim monoksidom ili nekim lijekovima (npr. metformin, osobito kada se koristi u bolesnika sa zatajenjem bubrega). Dijagnostički kriterij: koncentracija laktata u krvi $>5,0$ mmol/L (normalno 0,4–1,2 mmol/L) (31, 34).

1.7.2. Kronične komplikacije

Kronične komplikacije uzrokuje loše regulirana glikemija uz brojne druge čimbenike rizika (genski, dislipidemija, pušenje...). Glikacija serumskih i tkivnih bjelančevina dovodi do stvaranja nusprodukata koji oštećuju krve žile. Općenito se komplikacije šećerne bolesti mogu podijeliti na mikrovaskularne i makrovaskularne. Uz to se javljaju i imunološki otkloni (smanjena otpornost na infekcije) koji nastaju zbog djelovanja hiperglikemije na staničnu imunost.

Mikrovaskularne komplikacije imaju najveću prevalenciju, a tu se ubrajaju neuropatija, nefropatija i retinopatija, mada mogu biti zahvaćene male krvne žile bilo gdje u organizmu. **Makrovaskularne komplikacije** podrazumijevaju kardiovaskularne bolesti, moždani udar i bolesti perifernih arterija (PAD). Kod dugotrajne šećerne bolesti, može se javiti sindrom dijabetičkog stopala, koji podrazumijeva ulkus stopala povezanog s neuropatijom, PAD-om, poremećenom arhitektonikom stopala i infekcijom te je u kombinaciji s gangrenom glavni uzrok amputacije donjih ekstremiteta (24, 35).

Dijabetička neuropatija najčešća je kronična komplikacija, a podrazumijeva oštećenje perifernog živčanog sustava kao posljedice šećerne bolesti, u odsutnosti drugih uzroka periferne neuropatije. Uzrok je ishemija živaca koja je uzrokovana sitnožilnim promjenama kao i oštećenje izravno zbog hiperglikemije. Najčešći oblik je simetrična polineuropatija u području šaka i stopala (distribucija rukavica i čarapa), a prezentira se senzacijama poput hladnoće, obamrlosti, utrnuća, mravinjanja, žarenja, bockanja, grčeva, probadajućih, sijevajućih ili palećih bolova. Intenzitet smetnji najveći je u mirovanju, poglavito noću. U početku se prezentira u distalnim segmentima udova, uz postupno ascendentno širenje. S vremenom, dovodi do oštećenja osjeta, što pogoduje nastanku ulceracija, infekcija, prijeloma i subluksacija te razaranju normalne strukture stopala (Charcotovi zglobovi) (24, 36).

Dijabetička nefropatija uzrokuje kronično zatajenje bubrega. U patohistološkom nalazu mogu se vidjeti mezangijalne ekspanzije, zadebljanja bazalne membrane i nodularna glomeruloskleroza (Kimmelstiel-Wilsonovi noduli). Ove promjene uzrokuju sekundarnu hipertenziju i progresivan pad glomerularne filtracije. U nalazima urina karakteristična je albuminurija na razini ≥ 300 mg/24 sata, a postupno može narasti i na razine nefrotskog sindroma što u kliničkoj slici mogu sugerirati generalizirani edemi. Reguliranjem hiperglikemije, dislipidemije i hipertenzije nastoji se usporiti progresija bolesti, a u terminalnom stadiju indicirana je i dijaliza i transplantacija bubrega. Danas je šećerna bolest vodeći uzrok terminalnog zatajivanja bubrega(24, 37).

Dijabetička retinopatija predstavlja progresivno oštećenje mrežnice i može dovesti do gubitka vida. Vodeći je uzrok sljepoće radne populacije u razvijenim zemljama. Hiperglikemija je uzrok povećane permeabilnosti ili okluzije kapilara što se nalazi u podlozi patoloških promjena. Razlikuju se dva tipa. Neproliferacijski oblik je češći, a karakteriziran je mikroaneurizmama, hemoragijma, tvrdim eskudatima (nakupine lipoproteina) i makularnim edemom. Neovaskularizacija je odlika proliferacijskog tipa, no te novonastale krvne žile imaju tanku stijenku pa lako pucaju i izazivaju krvarenje na mrežnici i u staklovini (38).

Osobe sa šećernom bolešću imaju veći rizik za razvoj kardiovaskularnih incidenata. Hiperglikemija i inzulinska rezistencija, među ostalim, dovode do povećanja slobodnih kisikovih radikala i pokreću intracelularnu molekularnu signalizaciju. Ti mehanizmi su uzrok protrombotskog stanja i povećanja koncentracije upalnih medijatora koji pospješuju aterosklerotske promjene, koje su u dijabetičara teže nego u osoba s urednom regulacijom

glukoze. Te promjene su glavna podloga makrovaskularnih komplikacija. One se smatraju najčešćim uzrokom pobola i smrtnosti. Tome dosta pridonosi odgođena dijagnostika i liječenje kao posljedica kasnije prezentacije kliničke slike zbog autonomne neuropatije i nijeme ishemije, stanja koja također karakteriziraju oboljele od šećerne bolesti (39, 40). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od ukupnog broja bolesnika sa srčanim udarom u Hrvatskoj, njih 45% ima šećernu bolest, dok od ukupnog broja bolesnika s moždanim udarom, njih 36% ima šećernu bolest. Također, oko 15% oboljelih od šećerne bolesti ima dijagnostički utvrđen nalaz periferne vaskularne bolesti (41).

1.8. Liječenje

1.8.1. Opći principi liječenja

Osnovni cilj liječenja je održavanje normoglikemijskih razina u plazmi jer to, dokazano, dovodi do manjeg rizika za razvoj mikrovaskularnih komplikacija dok je učinak na makrovaskularne komplikacije manje poznat (42). U liječenju je potreban personalizirani pristup kako bi se uskladio učinak na kontrolu glikemije s mogućim rizicima, uzimajući u obzir štetne učinke lijekova za snižavanje glukoze (osobito hipoglikemiju), dob pacijenta i opće zdravstveno stanje (43). Glikirani hemoglobin jedan je od ključnih parametara praćenja jer njegove povišene vrijednosti dobro koreliraju s rizikom od kroničnih komplikacija (27, 44). Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2, kao i većina svjetskih, preporučuju vrijednost HbA1c ispod 7%. Kod pojedinih pacijenata je opravdano težiti i nižim vrijednostima, između 6,0 i 6,5%, ukoliko se to može postići bez učestale hipoglikemije i drugih nepovoljnih učinaka liječenja; prvenstveno se misli na mlađe bolesnike, bolesnike s kraćim trajanjem bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih značajnijih kardiovaskularnih oštećenja. Kod osoba starije životne dobi, kod onih koji su već razvili komplikacije i koji su dugogodišnji bolesnici te onih sklonih hipoglikemijama, preporuka je prilagoditi ciljni HbA1c, pa on može biti i do 8,0%, prvenstveno s ciljem izbjegavanja hipoglikemije. Smjernice uključuju farmakološke i nefarmakološke (higijensko-dijetetske mjere) u regulaciji glikemije (44).

1.8.2. Higijensko-dijetetske mjere

Pod nefarmakološkim mjerama podrazumijevaju se edukacija bolesnika, liječenje pravilnom prehranom i liječenje tjelesnom aktivnošću. Zbog pandemije pretilosti koja je posljedica nepovoljnog načina života i prehrane, prevalencija T2DM je u drastičnom porastu.

Nefarmakološke intervencije također su korisne i u liječenju dijabetesa tipa 1, kad se koriste zajedno s inzulinskom terapijom. Stoga je potrebno naglasiti učinkovitost takvih mjera i uvrstiti ih u terapiju svih bolesnika s dijabetesom. Kako bi liječenje bilo pravilno i sa zadovoljavajućim ishodom, bolesnik mora biti educiran o bolesti i usvojiti principe provođenja samokontrole (2, 45).

Pravilna prehrana je važna u postizanju optimalne kontrole glikemije u bolesnika s T2DM (45). Rezultati brojnih istraživanja pokazuju kako pravilna prehrana može smanjiti glikirani hemoglobin za 1-2% (46). Medicinska nutritivna terapija (MNT) je pojam Američkog udruženja za dijabetes (ADA) koji podrazumijeva optimalnu koordinaciju unosa prehrambenih tvari s terapijom dijabetesa. Benefiti MNT-a osim kontrole glukoze u krvi su i poboljšanje drugih popratnih bolesti kao što su hipertenzija, dislipidemija i pretilost. MNT podrazumijeva dijetu s niskom količinom ugljikohidrata i niskim glikemijskim indeksom te s visokim sadržajem proteina ili, pak, mediteransku prehranu (MD) (45).

Tjelesna aktivnost je svaki pokret tijela koji povećava potrošnju energije iznad bazalne vrijednosti. Povećava perifernu osjetljivost na inzulin i unos glukoze u stanice, potičući translokaciju i ekspresiju transportera glukoze 4 (GLUT4) na membrani stanica. Osim toga ima pozitivne učinke na tjelesnu težinu, kardiovaskularne čimbenike rizika, fizičku spremnost, razinu lipida, krvni tlak i opću dobrobit te smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti. U svjetlu globalno prisutnih promjena životnog stila, preporučuje se poticati tjelesnu aktivnost kod svih ljudi, a posebno kod populacija s povišenim metaboličkim rizikom. Za T2DM, preporučuje se tjelovježba umjerenog do visokog intenziteta najmanje 150 minuta tjedno, raspoređeno na najmanje 3 dana u tjednu. Istraživanja su pokazala pozitivan ishod i kod T1DM, posebice kod vježbanja u obliku povećanja otpora, izdržljivosti i kombiniranog treninga koji se sastoji od obje komponente. Međutim uvijek treba imati na umu mogući rizik od hipoglikemije, pa bolesnike treba educirati o dodatnom konzumiranju ugljikohidrata za vrijeme tjelovježbe i/ili prilagodbi terapije (45).

1.8.3. Inzulinska terapija

Za liječenje većine bolesnika s T1DM, pripravci inzulina su neophodni (24). Inzulin se također koristi i kod bolesnika s tipom 2 kada se u fazi iscrpljenja gušterače (pa i ranije) više ne postižu zadovoljavajuće glikemijske vrijednosti samo liječenjem općim-dijetetskim

mjerama uz dodatak maksimalnih doza oralnih antidijabetika. Većina inzulinskih pripravaka danas su humani inzulini, proizvedeni tehnikom rekombinantne DNA ili inzulinski analozi (inzulini s izmijenjenom sekvencom aminokiselina i/ili s nadodanim proteinskim lancima) (2). U pravilu se primjenjuju supkutano, osim u hospitalnom liječenju određenih stanja, kada se mogu primijeniti i intravenski (24). Svi inzulini podijeljeni su prema načinu/vremenu djelovanja kao glavnoj razlikovnoj karakteristici. Prema toj podjeli, razlikuje se pet osnovnih skupina inzulinskih pripravaka: kratkodjelujući (regularni) inzulini, ultrakratkodjelujući inzulini (analozi), srednjedugodjelujući (intermedijarni ili NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulin, dugodjelujući inzulini (danas uglavnom analozi) i inzulini s bifazičnim djelovanjem (predmiješani humani inzulin) (47).

Učinak regularnih inzulina nastupa za 30-60 min, a traje približno 6-8 h. Jedini su oblik inzulina koji se može primijeniti intravaskularno. Inzulini ultrakratkog djelovanja snižavaju glukozu u plazmi već unutar 15 min od apliciranja, ali i trajanje njihovog učinka je vrlo kratko (<4h). Najčešće se koriste za kontrolu postprandijalnih skokova glikemije. NPH je kristalna suspenzija regularnog humanog inzulina s protaminom i cinkom, koji produžuju trajanje učinka (12-18h), a koristili su se (i još se uvijek koriste) kao bazalni inzulini, najčešće podijeljeni u dvije dnevne doze. Dugodjelujući inzulini se također koriste za regulaciju glikemije natašte i interprandijalno (bazalno), ali se zbog znatno produženog trajanja učinka od 18-24 h (neki i znatno duže) mogu primjenjivati jednom dnevno. Inzulini s bifazičnim djelovanjem su suspenzije regularnog i intermedijarnog inzulina u različitim omjerima, a koriste se za pokrivanje inter- i post-prandijalne glikemije te glikemije natašte (24, 47).

Liječenje pacijenata s T1DM najčešće zahtijeva višestruke dnevne injekcije. To podrazumijeva kombinaciju injekcija inzulina srednjeg ili dugog djelovanja s ultrakratkodjelujućim ili kratkodjelujućim inzulinom koji se daje pred obroke. Kada se pacijentima s T2DM uvodi inzulin u terapiju, najčešće se započinje dodatkom bazalnog inzulina, samog ili, češće, u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Ako željene razine glukoze nisu postignute, u vrijeme obroka se može dodati inzulin ultrakratkog ili kratkog djelovanja (bolus ili prandijalni), odnosno inzulinska terapija se može intenzivirati. Naravno, svaki oblik terapije treba biti individualiziran, po mogućnosti izbjegavajući velike fluktuacije razine glukoze (48). Učestalost hipoglikemije kao posljedice

terapije inzulinom je česta i kod tipa 1 i tipa 2, stoga, pri primjeni terapije inzulinom, treba nastojati smanjiti rizik od hipoglikemije na najmanju moguću mjeru.

1.8.4. Peroralna farmakološka terapija

Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 koji se uzimaju na usta (peroralno) mogu se razvrstati prema mehanizmu djelovanja na β -citotropne lijekove (one koji potiču β -stanice na lučenje inzulina) i ne- β -citotropne (bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori α -glukozidaze i SGLT-2-inhibitori - pripravci koji antidijabetesni učinak postižu drugim mehanizmima) Učinak lijekova koji stimuliraju β -stanice na lučenje inzulina može biti neovisan o glukozi (derivati sulfonilureje i glinidi), ali njihovo djelovanje može ovisiti o glukozi, pa se pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi ne opaža hipoglikemijski učinak (agonisti GLP-1-receptora i DPP-4-inhibitori) (49). S obzirom da neke od ovih skupina lijekova djeluju preko više mehanizama, bolje ih je prikazati zasebno.

Derivati sulfonilureje su sekretagozi inzulina koji najsnažnije snižavaju glikemiju od svih oralnih hipoglikemika, ali uz pretpostavku da za njihovo djelovanje postoje očuvane β -stanice. Učinak im slabi napredovanjem disfunkcije β -stanica. Vežu se na receptor za sulfonilureju na površini β -stanica gušterače, čime dolazi do zatvaranja kalijevih kanala i inhibicije odljeva kalijevih iona iz β -stanice u stanju mirovanja. Rezultat je depolarizacija stanične membrane i otvaranje naponsko-ovisnih kalcijevih kanala. Ti događaji potaknu kontrakciju mikrotubula i egzocitozu inzulina iz vezikula. Neki od predstavnika skupine su stariji glibenklamid i gliburid, ili noviji gliklazid i glimepirid. Glavne nuspojave su hipoglikemija i debljanje, a posebice dolazi do nakupljanja visceralnoga masnog tkiva (49, 50).

Meglitinidi, ili glinidi, imaju isti mehanizam djelovanja kao i derivati sulfonilureje, ali uz kratkotrajniji učinak. U kliničkoj primjeni trenutno se koriste repaglinid i nateglinid. Često se propisuju kao lijek za kontrolu postprandijalne glikemije (49, 51).

Skupinu *bigvanida* predstavlja metformin, terapija prvog izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Podrobnije je opisan u poglavlju Metformin.

Tiazolidindioni (ili glitazoni) djeluju kao ligand za specifični receptor u jezgri aktiviran proliferatorom peroksisoma (PPAR γ). Taj receptor regulira transkripciju inzulina-

odgovarajućih gena pa se učinak ostvaruje poboljšanjem osjetljivosti na inzulin u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. U usporedbi s pripravcima sulfonilureje ili metforminom, odgovor na terapiju u oboljelih je dugotrajniji. Predstavnici skupine u upotrebi su pioglitazon koji je u istraživanjima oboljelih s prisutnom makrovaskularnom bolesti pokazao korist vezanu uz kardiovaskularne događaje i rosiglitazon (povučen s europskog tržišta zbog povećane incidencije KV događaja). Glitazoni, zbog zadržavanja tekućine, mogu u nekih pacijenata uzrokovati edeme, kongestivno zatajenje srca, povećanje tjelesne mase, anemiju, makularni edem, povećani rizik od osteoporotičnih prijeloma kostiju te ih je zbog toga potrebno propisivati s oprezom (49, 50).

Inhibitori α -glukozidaze kompetitivno inhibiraju enzim koji se nalazi pretežno u proksimalnoj polovici tankog crijeva. Taj mehanizam odgađa apsorpciju ugljikohidrata i prebacuje je na udaljenije dijelove tankog crijeva i debelog crijeva. Ulazak glukoze u sustavnu cirkulaciju je usporen, a to snižava razinu glukoze nakon obroka. Mogu se pojaviti nuspojave poput nadutosti, nelagode u trbuhu i proljeva. Predstavnici ove skupine su akarboza i miglitol (koji nije registriran u RH) (50).

SGLT-2-inhibitori (engl. *SodiumGlucose co-transporter 2 – SGLT2*) su najnovija skupina lijekova za liječenje T2DM. Inhibirajući SGLT-2-suprijenosnik u proksimalnim bubrežnim tubulima smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze te povećavaju njezino izlučivanje urinom što uzrokuje snižavanje koncentracije glukoze u plazmi. Najčešće primijećene nuspojave su vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakisurija, a (iako rijetka) veliki značaj pridaje se dijabetičkoj ketoacidozi kao neželjenom učinku. Velika im je prednost smanjenje rizika za kardiovaskularne bolesti i bubrežno oštećenje zbog čega nalaze primjenu i izvan dijabetesa. Predstavnici ove skupine su empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin i kanagliflozin.(49).

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP pa povišena koncentracija inkretina u plazmi potiče otpuštanje inzulina i smanjuje izlučivanje glukagona, ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. U studijama je uočena blago povećana incidencija nazofaringitisa, infekcija mokraćnog sustava, artralgijske i glavobolje, no nuspojave su rijetke i blage pa su ovo jedni od najsigurnijih antidijabetika. Predstavnici skupine su sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, linagliptin (49).

1.8.5. Neinzulinski injektibilni lijekovi

Agonisti GLP-1-receptora vežu se na GLP-1-receptor i aktivirajući ga pojačavaju lučenje inzulina ovisno o glukozi. Način primjene je supkutani. U odnosu na endogene inkretinske hormone, ovi lijekovi se razlikuju u molekularnoj strukturi pa su otporni na razgradnju DPP-4-enzimom, što rezultira dugim poluvijekom u plazmi i jačim farmakološkim učinkom (za razliku od DPP4i, postižu suprafiziološke koncentracije GLP1). Oni još djeluju odgađajući pražnjenje želuca zbog čega se glukoza iz hrane sporije pojavljuje u krvotoku te djelujući na centar za sitost smanjujući unos hrane. Razlikuju se kratkodjelujući (eksenatid i liksisenatid) i dugodjelujući agonisti GLP-1 (eksenatid u formulaciji produljenog oslobađanja, liraglutid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid). U početku liječenja mogu se pojaviti gastrointestinalne nuspojave (49). Neki pripadnici ove skupine pokazuju pozitivne učinke na kardiovaskularni sustav pa se preporučuju kod bolesnika s dokazanom KV bolesti, a mogu se primjenjivati i u liječenju debljine izvan dijabetesa. Odnedavno je prisutan i pripravak GLP1-RA za peroralnu primjenu.

1.8.6. Metformin

Kao što je već spomenuto, metformin je glavni predstavnik skupine bigvanida, te se smatra prvim izborom u liječenju T2DM. Njegova je povijest povezana s biljkom Galega officinalis koja se koristila kao tradicionalni lijek u srednjovjekovnoj Europi. Biljka je bogata gvanidinom, za koji se 1918. pokazalo da snižava glukozu u krvi. Ipak pravi potencijal derivata gvanidina ostao je neprepoznat u to doba, zbog izrazito visokih doza koje su bile potrebne da bi se ostvario skromni učinak na glukozu u nedijabetičkih životinja. Nekoliko desetljeća kasnije, Jean Sterne postaje zaslužan za primjenu metformina u dijabetesu kada je 1957. prvi opisao liječenje šećerne bolesti ovom supstancom (52, 53).

Cjelokupni mehanizam djelovanja metformina samo je djelomično istražen. Smatra se da je njegovo primarno antidijabetičko djelovanje supresija proizvodnje glukoze u jetri te suprotstavljanje učincima glukagona, a to ostvaruje aktivacijom enzima protein kinaze koju aktivira 5'-AMP (AMPK) i inhibirajući kompleks mitohondrijskog respiratornog lanca. Stimulacija AMPK ima učinak i na povećanje periferne osjetljivosti na inzulin. Manje

važnim mehanizmima smatraju se odgađanje apsorpcije glukoze iz crijeva, te smanjenje glukoneogeneze u bubrezima (54–56).

Metformin se ne metabolizira, ne veže za proteine plazme pa se nepromijenjen izlučuje urinom, s poluživotom od ~5 h. Aktivna tubularna sekrecija u bubrezima glavni je mehanizam eliminacije metformina. Zbog inhibicije glukoneogeneze može doći do poremećaja u metabolizmu mliječne kiseline u jetri. Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom to može povećati rizik od laktacidoze, pa kod bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 60 mL/min mora se primjenjivati s oprezom i u reduciranoj dozi, dok se kod klirensa nižeg od 30 mL/min treba potpuno isključiti. Nadalje, kontraindikacije za primjenu su teška insuficijencija jetre, pankreatitis, kronični alkoholizam, pothranjenost, hipoksična stanja koja uključuju respiracijsku insuficijenciju i kardijalnu insuficijenciju te odmakla životna dob (44, 56, 57).

U terapiju se preporučuje postupno uvođenje kako bi se smanjile nuspojave. Odnos doze i učinka pokazuje linearnu putanju do 2.000 mg/dan za snižavanje razine HbA1c i do 1500 mg/dan za sniženje glikemije natašte. Preporuke su započeti s dozom od 500 mg uz večeru, uz povišenje na 2 × 500 mg, uz doručak i večeru, nakon prvog tjedna. U slučaju dobrog podnošenja doza se može povećati na 2×1 gram, uz obrok. U slučaju nepodnošenja, primjenjuje se u nižoj dozi (44).

Najčešće nuspojave su učinci metformina u području gastrointestinalnog trakta. One uključuju proljev, mučninu, povraćanje, abdominalnu nelagodu i anoreksiju. Pojavljuju se u do 30% pacijenata koji uzimaju metformin, ovisne su o dozi i obično prolazne. U 3-5% pacijenta nisu prolazne pa moraju prestati s terapijom. Od rjeđih nuspojava pacijenti mogu osjećati nelagodu u prsima, glavobolju, dijaforezu, hipoglikemiju, slabost i rinitis. Smanjene razine vitamina B12 povezane su s dugotrajnom terapijom i treba ih pratiti, osobito u bolesnika s anemijom ili perifernom neuropatijom. Dodatak vitamina B12 može biti potreban. Najteža komplikacija je laktacidoza, opisana u poglavlju 1.7.1. (56, 58).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost nuspojava s obzirom na pripravak metformina. Također, cilj je povezati pojavnost nuspojava s obzirom na način uzimanja propisane terapije, propisivača terapije i educiranost bolesnika.

2.2. Hipoteze

1. Različiti pripravci metformina, neovisno o dozi, razlikovat će se u pojavnosti nuspojava
2. „Čisti“ pripravci metformina pokazuju veću učestalost nuspojava u odnosu na kombinirane
3. Pojavnost nuspojava je češća kod pacijenata koji su lošije educirani o šećernoj bolesti
4. Pojavnost nuspojava je češća kod bolesnika kojima propisivač terapije nije specijalist endokrinologije odnosno dijabetolog
5. Pojavnost nuspojava je češća kod neadekvatnog uzimanja terapije

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici u ovom presječnom istraživanju su osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 koji su, ili koji su bili liječeni nekim od pripravaka metformina. Za potrebe istraživanja prikupljeno je 126 ispitanika, od kojih 56 žena, a 70 muškaraca. Svi uključeni liječe se od šećerne bolesti tipa 2 u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split te ispunjavaju uključne i isključne kriterije. Prije anketiranja ispitanici su upućeni u svrhu istraživanja, nakon čega su svi uključeni dali informirani pristanak. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split.

Kriteriji uključenja su bili dob 18-99 godina, šećerna bolest tip 2, propisana terapija pripravcima koji sadržavaju metformin. Kriteriji isključenja su bili odbijeni informativni pristanak, bolesnice koje boluju od gestacijske šećerne bolesti.

3.2. Metode istraživanja

U svrhu istraživanja sastavljen je poseban anketni upitnik. Upitnik je formiran od četiri glavne skupine pitanja. Prva skupina se odnosi na **opće podatke** te uključuje: ime i prezime, spol, dob, težinu i BMI. Drugu skupinu čine podaci o **šećernoj bolesti**, a sadrži pitanja o obiteljskoj anamnezi šećerne bolesti kod bolesnika, trajanju šećerne bolesti, zadnjim izmjerenim vrijednostima HbA1c i kreatinina, zadnjoj izmjerenoj glukozi natašte i postprandijalno te prosječnoj vrijednosti glukoze postprandijalno. Treća skupina upitnika su pitanja o **liječenju šećerne bolesti pripravcima metformina te ostalim lijekovima**, a uključuju: trenutnu terapiju za šećernu bolest, doze lijekova i trajanje same terapije, terapiju prije sadašnje, trajanje prijašnje i razlog promjene, prvu terapiju za šećernu bolest, trajanje, razlog promjene, postojanje nuspojava, zatim vrstu, trajanje i vrijeme pojavljivanja nuspojava zadnjih 7 dana ukoliko ih je bilo, način uzimanja terapije, izostavljanje terapije u posljednjih 7 dana pred ispunjavanje upitnika i općenito izostavljanje terapije, utjecaj jela na uzimanje terapije, propisivača terapije te ostale kronične bolesti i ostalu kroničnu terapiju. Četvrta, posljednja skupina pitanja, se odnosi na educiranost bolesnika o šećernoj bolesti, svrsi liječenja metforminom, o potencijalnim nuspojavama metformina te o poželjnom načinu uzimanja metformina. Također, u tu kategoriju je uvršteno pitanje od koga su informirani o liječenju te njihova samoprocjena informiranosti i razlozima za to. (Prilog 1)

3.3. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split zaključkom Klasa: 500-03/22-01/59, Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-22-03, od 23.05.2022. (Prilog 2).

3.4. Statistički postupci

Prikupljeni podaci su obrađeni u programskom paketu Microsoft Office, Microsoft Word za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je statistički softver SPSS 28.0 (IMP Corp, Armonk, NY). U opisu kategorijskih podataka upotrijebljeni su apsolutni brojevi i postotci. Za opis numeričkih podataka korišteni su medijan te interkvartilni raspon, dok je standardna devijacija korištena samo kod procjene informiranosti. Kod usporedbe kategorijskih varijabli korišteni su χ^2 test i Fischerov egzaktan test. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

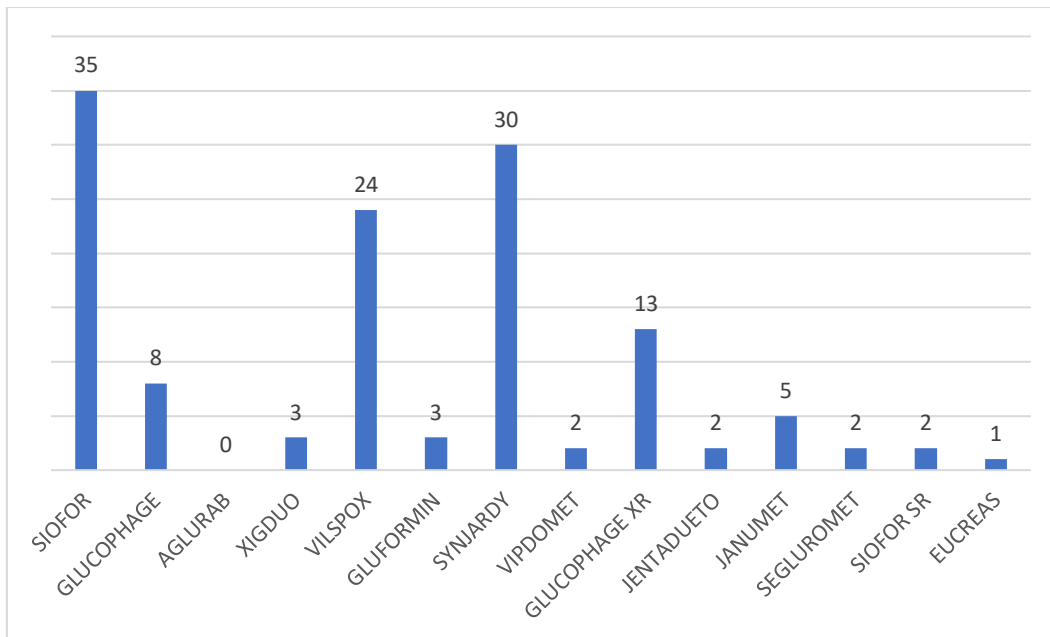
U istraživanju uključeno je ukupno 126 pacijenata koji su se liječili ili se trenutno liječe metforminom. Razdiobom po spolu, ukupan broj muškaraca bio je 70 (55,6 %), a žena 56 (44,4 %). Medijan dobi liječenih pacijenata bio je 66 godina, a interkvartilni raspon od 60 do 71 godinu. Pozitivna obiteljska anamneza bila je zabilježena u 82 (65,1%) ispitanika, dok je negativnu imalo njih 44 (34,9%). Medijan trajanja bolesti pacijenata bio je 10 godina uz interkvartilni raspon od 4 do 15 godina.

Tablica 5. Osnovne karakteristike ispitanika

PARAMETAR	VRIJEDNOST
Spol; n(%)	
Muškarci	70 (55,60)
Žene	56 (44,40)
Dob (godine) (Md, IQR)	66 (60 do 71)
Tjelesna masa (kg) (Md, IQR)	88 (75,75 do 95)
ITM (kg/m²) (Md, IQR)	28 (25,33 do 31,53)
Trajanje šećerne bolesti (godine) (Md, IQR)	10 (5 do 15)
HbA1c (%) (Md, IQR)	7,1 (6,40 do 7,70)
Zadnji GUP natašte (mmol/L) (Md, IQR)	6,85 (6,00 do 7,83)
Zadnji GUP postprandijalno (mmol/L) (Md, IQR)	8,1 (6,63 do 9,95)
Prosječni GUP postprandijalno (mmol/L) (Md, IQR)	8 (7 do 9)
Kreatinin (μmol/L) (Md, IQR)	71,5 (61,75 do 88)

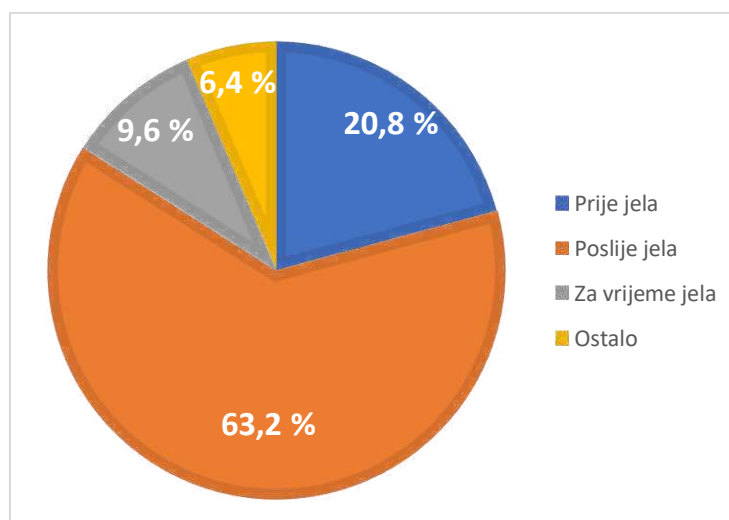
Md - medijan, IQR – interkvartilni raspon, ITM - indeks tjelesne mase, HbA1c - glikirani hemoglobin, GUP - glukoza u plazmi

Od ukupnog broja, 1 pacijentica više u terapiji ne koristi metforminski pripravak te je broj pacijenata koji primaju trenutno terapiju navedenim lijekovima 125. Najveći broj pacijenata koristi Siofor, njih 35 (28 %) . Sljedeći po učestalosti uzimanja je Synardy (24 %) kojeg uzima 30 pacijenata. Na trećem mjestu je Vilspox koji je terapija u 24 (19,2 %) ispitanika. Na slici 1. grafički je prikaz lijekova koje trenutno primjenjuju ispitanici studije.



Slika 1. Prikaz broja ispitanika po trenutno uzimanom lijeku koji sadržava metformin (N=125)

Medijan uzimanja trenutne terapije iznosio je 2 godine uz interkvartilni raspon od pola do 5 godina. Slika 2. prikazuje način uzimanje trenutne terapije u praćenih ispitanika. Najveći postotak pacijenata, njih 63,2% uzima terapiju pripravka metformina poslije jela, kako je i preporučeno, 20,8% ih uzima terapiju prije jela, 9,6% za vrijeme jela, dok preostalih 6,4% uzima neovisno o jelu ili u neko drugo doba dana.



Slika 2. Prikaz načina uzimanja trenutne terapije (N=125)

Tablica 6. prikazuje prisustvo nuspojava ovisno o ispravnom i neispravnom načinu uzimanja lijeka. Broj bolesnika koji je ispravno uzimao lijek i u kojeg su zabilježene nuspojave bio je 8 (10,13%), dok je broj oni koji su neispravno uzimali lijek i u kojih su zabilježene nuspojave bio 7 (15,22%). Nije pronađena statistički značajna razlika između prisustva nuspojava i načina uzimanja terapije ($P=0,407$).

Tablica 6. Prikaz prisustva nuspojava ovisno o načinu uzimanja

Varijable (N=125)	Prisustvo Nuspojava	<i>P</i>*
Ispravno uzimanje	8/79 (10,13%)	0,407
Neispravno uzimanje	7/46 (15,22 %)	

*Fisherov egzaktni test

Od ukupno 126 ispitanika, koji koriste ili su bili koristili metforminski pripravak, njih 91 (72,22 %) prije korištenja trenutne terapije koristio je neki drugi oblik metformina. Kao terapiju prvog izbora najviše bolesnika koristilo je Glucophage - primalo ga je 52 (41,27 %) pacijenta, a kao prethodnu terapiju njih 30 (23,80 %). Trenutno isti pripravak koristi njih 8 (6,35 %). Broj pacijenata na Gluforminu također se smanjio sa 11 (8,73%) na 3 (2,38 %). Također došlo je do porasta u propisivanju Vilsposa koji je kao prvu terapiju koristilo 1 (0,79 %), kao prethodnu 3 (2,38 %), a trenutno primjenjuje ga 30 (23,80 %) pacijenta. Medijan trajanja uzimanja prve terapije iznosio je 2 godine uz interkvartilni raspon 1 do 2 godine, dok je za prethodnu medijan bio 3 uz interkvartilni raspon od 1 do 8 godina.

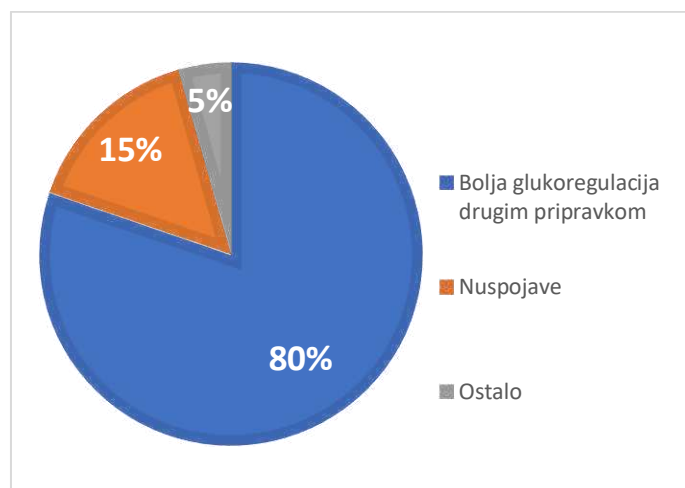
Usporedbom prisustva i odsustva nuspojava između prve i trenutna terapije pronađena je statistički značajna razlika na način da su se tijekom korištenja prve terapije u pacijenata češće javljale nuspojave u odnosu na trenutnu terapiju, $P=0,004$ (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz prisustva i odsustva nuspojava tijekom primjene prve i trenutne terapije

	Prisutnost nuspojava	<i>P</i>[†]
Prva terapija (N=126)	32	0,004
Trenutna terapija (N=125)	15	

† χ^2 test

Promatrani su različiti razlozi prekida prijašnjih terapija. Njih 14 (15,4%) prekinulo je upotrebu lijeka zbog pojave nuspojava. U 73 (80,2%) pacijenta došlo je do prekida i promjene lijeka zbog bolje glukoregulacije trenutnim pripravkom, a u 4 (4,4%) je terapija promijenjena zbog ostalih razloga (npr. interferiranje s drugim lijekovima, financijski razlozi).



Slika 3. Grafički prikaz razloga promjene prijašnje terapije (N=91)

Trenutnu metforminsku terapiju je za 112 pacijenata (89,6 %) propisao specijalist endokrinologije i dijabetologije, dok je za njih 13 (10,4 %) lijek propisan od strane liječnika obiteljske medicine.

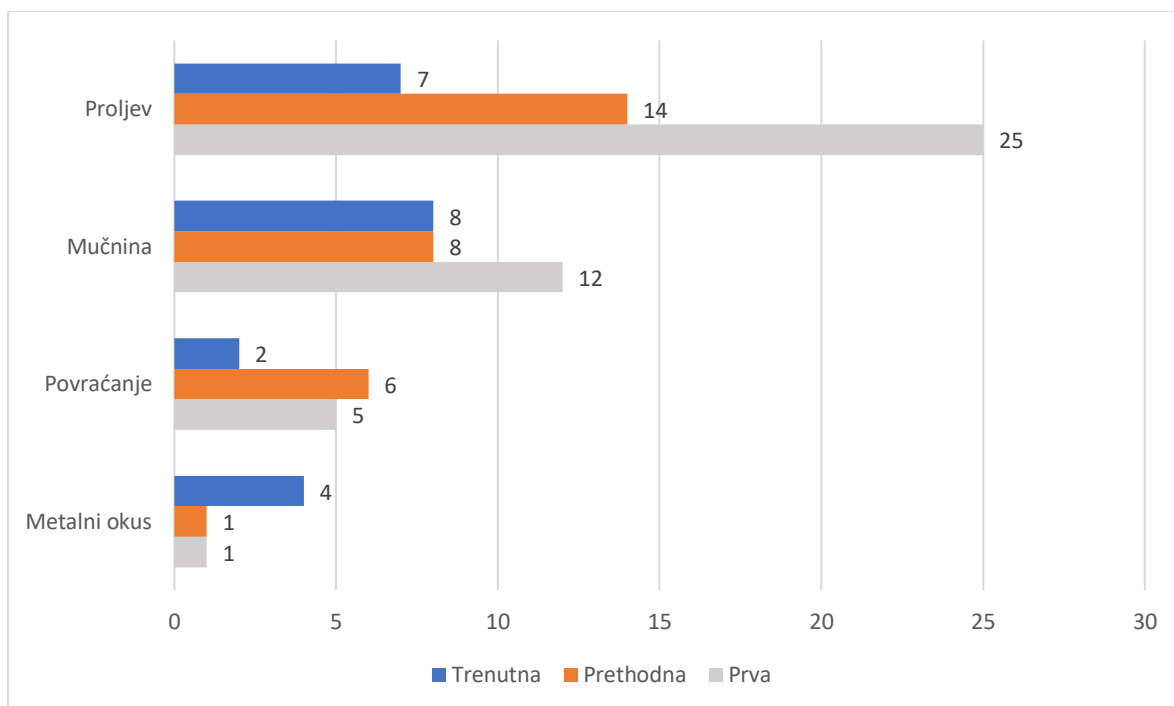
Usporedbom prisustva i odsustva nuspojava ovisno o propisivaču terapiju nije pronađena statistički značajna razlika učestalosti nuspojava kod onih kojima je terapija prepisana od strane liječnika specijaliste u odnosu na one kojima terapiju prepisuje liječnik obiteljske medicine (Tablica 8).

Tablica 8. Analiza prisutnosti nuspojava trenutne terapije ovisno o propisivaču

	Prisutnost nuspojava	<i>P</i>*
Trenutna terapija (N=125)		
Propisivač terapije		
Dijabetolog	14/112 (12,5%)	0,518
Liječnik obiteljske medicine	1/13 (7,7%)	
Prva terapija (N=119)		
Propisivač terapije		
Dijabetolog	29/112 (25,9%)	0,518
Liječnik obiteljske medicine	3/13 (13%)	

*Fisherov egzakti test

Na slici 4. nalazi se učestalost pojedinih nuspojava ovisno tijekom primanja prvog, prethodnog i trenutnog lijeka. Proljev se pokazao kao najučestalija nuspojava u sve tri promatrane kategorije. Pojavio kod svih bolesnika koji su prijavili nuspojave prilikom uzimanja prethodne terapije i kod 46,6% onih s nuspojavama kod uzimanja trenutne terapije. Mučnina kao sljedeća najučestalija nuspojava bila je zabilježena u 57,14% pacijenata koji su prijavili nuspojave u prethodnoj, odnosno 53,3% onih sa prijavljenom nuspojavama prilikom uzimanja trenutne terapije. Metalni okus bio je zabilježen s udjelom u jednog bolesnika sa nuspojavama u trenutnoj terapiji, u jednog na prethodnoj i u četvero njih u prvoj sa nuspojavama na prvoj terapiji



Slika 4. prikaz učestalost nuspojava za trenutnu terapiju (N=15), za prvu terapiju (N=32) i za prethodnu terapiju (N=14)

Tablica 9. prikazuje prisustvo nuspojava trenutne terapije metforminom ovisno o pripravku. Utvrđena je statistički značajna razlika u pojavnosti nuspojava kod Glucophagea u usporedbi s ostalim pripravcima. Također kad se usporede Glucophage, Siofor i Gluformin s jedne strane, kao „čisti“ pripravci metformina, i ostali pripravci s druge strane, pronađena je statistički značajna razlika veće učestalosti nuspojava kod „čistih“ pripravaka.

Tablica 9. Analiza prisutnosti nuspojava trenutne terapije metforminom ovisno o pripravku

Varijable (N=125)	Prisutnost nuspojava (aps.br./ br. ispitanika na toj terapiji (%))	<i>P</i> [†]
Vrsta terapije		
Siofor	6/35(17,14)	0,270
Ostali lijekovi	9/90 (10,0)	
Glucophage	6/21 (28,57)	0,010
Ostali lijekovi	9/104 (8,65)	
Glucophage, Siofor i		
Gluformin	12/59 (20,34)	0,007
Ostali lijekovi	3/66 (4,55)	

[†] χ^2 test

Pacijenti su procijenili vlastitu informiranost o šećernoj bolesti na bodovnoj skali od 1 (nedovoljno) do 5 (odlično) s prosječnom ocjenom $3,78 \pm 0,97$. U Tablici 10. prikazana je samoprocjena informiranosti pacijenata uključenih u studiju.

Tablica 10. Samoprocjena informiranosti

Parametar (Md±SD)	
Informiranost o šećernoj bolesti	$3,78 \pm 0,97$
Informiranost o svrsi liječenja	$3,42 \pm 1,01$
Informiranost o nuspojavama	$3,48 \pm 1,09$
Informiranost o načinu uzimanja	$4,79 \pm 0,48$

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

Ispitanike koji su za informiranost o načinu uzimanja imali vrijednosti na bodovnoj skali od 1 do 3 grupirali smo u skupinu lošije informiranih, dok smo one koji su imali vrijednosti od 4 do 5 svrstali u bolje informirane. Zabilježili smo da je pojavnost nuspojava prve i trenutne terapije u skupini lošije informiranih iznosila 25% dok je u skupini bolje informiranih bila 25,40 % tijekom prve i 11,47 % tijekom trenutne terapije.

5. RASPRAVA

Ideja za ovo istraživanje nastala je na temelju sličnog, provedenog godinu dana ranije u istom Centru (59). Pokušali smo dodatno istražiti neke statističke signale zamijećene u tome radu. U fokusu istraživanja nalaze se nuspojave na supstancu metformin, najčešće prvi lijek izbora kod liječenja T2DM. Metformin je najčešće korišten i tijekom daljnjega liječenja bilo kao „čisti“ pripravak uz druge lijekove za regulaciju glikemije, bilo u obliku fiksne kombinacije s drugim lijekovima. Nuspojave mogu biti vrlo ograničavajući čimbenik u uspješnoj glukoregulaciji, a ovim istraživanjem je utvrđeno da čak 15,4% pacijenata prekida uzimanje terapije zbog nuspojava. Najčešće nuspojave u ovom istraživanju pokazale su se u vidu proljeva, mučnine, povraćanja te metalnog okusa što odgovara podacima i iz drugih članaka i literature, s proljevom na prvom mjestu po učestalosti (60, 61). Ipak, utvrđen je i pad učestalosti nuspojava promjenom terapije - pri prvom propisivanju metformina nuspojave su se javile s učestalošću od 25,6% u usporedbi s 12% koliko se bilježi u trenutnoj terapiji. Ovdje se vjerojatno radi o prilagodbi na osnovnu supstancu i povećanje doze, ali i „pronalaženje“ onog pripravka koji pojedinom bolesniku najviše odgovara. To potvrđuje zapažanja i preporuke dijabetologa da kod pojave nuspojava ne treba odbaciti metformin kao opciju, već treba pokušati postupno naviknuti bolesnika na lijek ili pak promjenom pripravka postići željeni rezultat.

U našem istraživanju pripravak Glucophage je pokazao najviše nuspojava sa statističkom značajnošću od $p=0,010$. Zanimljivo, u spomenutom ranijem istraživanju nailazimo na podatak da se najviše nuspojava manifestiralo na terapiji Sioforom (59). Takvi rezultati upućuju na potrebu proširenja studije, zbog veće statističke snage. Također, rezultati jednog sustavnog pregleda i meta-analize koji su ispitali profil nuspojava različitih formulacija metformina su pokazali da su nuspojave značajno manje učestale kod pripravka s odgođenim djelovanjem naspram pripravaka s trenutačnim djelovanjem (62). Uspoređujući to s podacima ovog istraživanja koje je obuhvatilo i ispitanike na trenutačnoj terapiji s metforminom produljenog djelovanja (Glucophage XR) moglo bi se zaključiti isto, s obzirom da je samo pripravak s trenutačnim otpuštanjem (Glucophage) pokazao značajniju pojavnost nuspojava, dok XR oblik ne pokazuje takav trend. Ipak, brojke ispitanika ne dozvoljavaju konačne, statistički relevantne, zaključke o takvim razlikama. Svi ovi rezultati potvrđuju prvu hipotezu o razlici pojavnosti nuspojava između pripravaka neovisno o dozi.

Promatrali smo i skupinu najčešće korištenih „čistih“ pripravaka u grupi ispitanika koji koriste Glucophage, Siofor ili Gluformin te je utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti nuspojava kod navedena tri lijeka ($p=0,007$) u usporedbi s ostalim lijekovima,

koje u velikoj mjeri čine fiksne kombinacije. Veća učestalost nuspojava kod „čistih“ pripravaka u odnosu na fiksne kombinacije mogla bi se objasniti time što liječenje, najčešće, započinje čistim pripravcima, a učestalost nuspojava je upravo najveća u početku liječenja, dok se fiksne kombinacije uključuju kada je već došlo do prilagodbe na metformin.

Analizom podataka koje smo dobili samoprocjenom educiranosti ispitanika po određenim pitanjima (koliko su upućeni u DM, u svrhu liječenja lijekovima koje koriste, u nuspojave i način uzimanja) nismo dobili statistički značajnu vrijednost koja bi korelirala s nuspojavama, s tim da pitanje educiranosti o samoj primjeni lijeka nije podložno adekvatnoj statističkoj obradi zbog izrazitog nesrazmjera omjera bolesnika u skupini loše informiranih naspram onih dobro informiranih. Postoji signal da je pojavnost nuspojava u prvoj ostala nepromijenjena i u trenutnoj terapiji u skupini lošije informiranih (25%), dok je u skupini bolje informiranih s 25% pala na 11,47 % tijekom trenutne terapije. Takav rezultat bi upućivao da bolja informiranost omogućuje smanjenje učestalosti nuspojave. Isti signal je uočen i u prethodnom istraživanju „Adherencija uzimanja metformina i pojavnost nuspojave kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2“ (59). Iako je u toj studiji utvrđena statistički značajna povezanost nepravilnog uzimanja metformina ovisno o obroku (preporuka je uzimati ga nakon obroka) i pojavnosti nuspojave, ovo istraživanje nije potvrdilo te rezultate, mada postoji signal (10% naspram 15%). Uzrok tome može biti značajno veći udio ispitanika koji se pridržavaju uputa o pravilnom načinu korištenja lijeka (63,2% nakon obroka), pa i onih koji lijek uzimaju na nešto malo manje pravilan način (9,6% za vrijeme jela). Takva razdioba možda se može pripisati činjenici da su svi ispitanici anketirani u Centru za Dijabetes KBC Split, gdje su informirani izravno od endokrinologa i dijabetologa, odnosno sestara edukatora prilikom redovnih pregleda. Ovakvi udjeli se razlikuju od drugih studija koje su rađene na puno većem uzorku i u kojima je utvrđeno da se tek 34% ispitanika na metforminu pridržava pravila u načinu uzimanja terapije, što je ispod optimalnog. To su posljedice niza prepreka postizanju optimalnog liječenja, povezanih s pacijentom, liječnikom i samim liječenjem (uključujući psihičke i fizičke poteškoće, primjerice gutanje velikih tableta, gastrointestinalne smetnje, polipragmazija zbog višestrukih komorbiditeta koji su česti uz dijabetes) (63, 64).

Vrlo vjerojatno zbog istog razloga (da su gotovo svi uključeni ispitanici bili pacijenti Centra za dijabetes), nije se mogla potvrditi pa čak ni statistički obraditi (zbog neadekvatnog omjera) hipoteza o pojavnosti nuspojave s obzirom na propisivača terapije. Trenutnu metforminsku terapiju je za 112 pacijenata (89,6 %) propisao specijalist endokrinologije i

dijabetologije, dok je za njih 13 (10,4 %) lijek propisan od strane specijalista obiteljske medicine. Ovu bi tezu svakako trebalo testirati na većem uzorku, i uključiti veći broj ispitanika koji se redovito kontroliraju u specijalista obiteljske medicine.

Osim prethodno navedenih ograničenja studije, provedba u obliku anketnog upitnika je ograničavajući čimbenik sam po sebi. Treba uzeti u obzir mogućnost davanja neistinitih i netočnih odgovora. Primjerice, ispitanici mogu biti skloni davanju društveno prihvatljivih odgovora, ili neistinitom popunjavanju upitnika zbog straha od uporabe njihovih osobnih podataka. Premda je anonimnost odgovora zajamčena, činjenica da se ispitivač u trenutku anketiranja nalazio pored njih, nije omogućila potpunu anonimnost. Također, u razmatranje može ući i subjektivnost odgovora, posebno u nekim skupinama pitanja, npr. gdje je ispitanicima ostavljena mogućnost samoprocjene educiranosti o vlastitom stanju.

Zaključno, ovim ispitivanjem su potvrđene dvije od pet hipoteza. Potvrđena je hipoteza da se različiti pripravci metformina, neovisno o dozi, razlikuju u pojavnosti nuspojava, te hipoteza da „čisti“ pripravci pokazuju veću učestalost nuspojava u odnosu na fiksne kombinacije. U iznesenoj hipotezi o većoj učestalosti nuspojava kod lošije educiranih pacijenata o šećernoj bolesti, nalazimo signal za potencijalnu afirmaciju. Nepotvrđene hipoteze našeg istraživanja (hipoteza o većoj učestalosti nuspojava kod onih kojima propisivač terapije nije specijalist endokrinog i hipoteza o češćoj pojavnosti nuspojava kod onih koji neadekvatno uzimaju terapiju) razlikuju se od rezultata drugih studija. Svakako, rezultati dobiveni ovim ispitivanjem, mogu poslužiti kao polazna osnova za daljnja istraživanja, uz korekciju navedenih nedostataka.

6. ZAKLJUČCI

1. Različiti pripravci metformina, neovisno o dozi, razlikuju se u pojavnosti nuspojava.
2. „Čisti“ pripravci metformina pokazuju veću učestalost nuspojava u odnosu na fiksne kombinacije.
3. Statistički značajna veća učestalost nuspojava nije dokazana kod pacijenata lošije educiranih o šećernoj bolesti.
4. Ne postoji statistička značajnost u pojavnosti nuspojava ovisno o propisivaču terapije.
5. Nije dokazana statistička značajnost pojavnosti nuspojava kod neadekvatnog uzimanja terapije.

7. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwerh S, Jukić S, Nola M. Patologija. peto, preuređeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 516–22.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada LJEVAK; 2008. str. 1244-64.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, i sur. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
4. Diabetes [Internet]. [citirano 20. travnja 2022]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
5. Dijabetes [Internet]. [citirano 20. travnja 2022]. 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/>
6. Hrvatski zavod za javno zdrastvo. Dijabetes u Hrvatskoj i svijetu 2021. 2021;2.
7. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab.* 2018;33:147–59.
8. Baynes HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. University of Gondar, Ethiopia; 2015. 1–7.
9. Palicka V. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *EJIFCC.* 2002;13:140–4.
10. Peakman M, Leslie RD, Vergani D. Immunological studies on type 1 diabetes in identical twins. *Arch Dis Child.* 1993;69:97–9.
11. Lernmark Å. Type 1 Diabetes. *Clin Chem.* 1999;45:1331–8.
12. Watson C. Diabetes risk rises after COVID, massive study finds. *Nature* [Internet]. 2022 Mar 31 [citirano 21. svibnja]; Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00912-y>

13. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999;42:139–45.
14. Krentz NAJ, Gloyn AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:202–12.
15. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 21. travnja]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
16. 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:e0194127.
17. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem*. 1999;45:1339–45.
18. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M. i sur. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9601801.
19. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26:19–39.
20. Deacon CF, Ahrén B. Physiology of Incretins in Health and Disease. *Rev Diabet Stud RDS*. 2011;8:293–306.
21. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819–37.
22. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83:e27-30.
23. 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.
24. Ivaničević Ž, Rumbolt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac D. i sur. MSD priručnik. drugo hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2010. 1274–80.

25. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res.* 2014;140:579–81.
26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2019;43:S14–31.
27. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights.* 2016;11:95–104.
28. S. Kokić. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix.* 2009;8.
29. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018;14:289–97.
30. Wilson ML. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017;52:665–77.
31. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, i sur. *Diabetes in America* [Internet]. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 [citirano 24. travnja]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567993/>
32. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:222–32.
33. Dijabetes Kanada | Smjernice za kliničku praksu - za citiranje [Internet]. [citirano 24.travnja]. Dostupno na: <https://guidelines.diabetes.ca/forcitation>
34. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 2004;80:253–61.
35. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3086167.
36. Barada A, Rebrina SV. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Medix.* 2009;6.
37. Lim AK. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014;7:361–81.

38. Ivanišević M, Bojčić L, Karaman K, Bućan K, Gelatović D, Utrobičić DK i sur. Oftamolgija, udžbenik za studente. 1.izdanje. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2015. 169–70.
39. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Res Int.* 2017;2017:e7839101.
40. Boras J, Ljubičić A. Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. *Medix.* 2009 veljača;6.
41. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Usporedba vodećim javnozdravstvenim problemima Hrvatskoj i Europskoj uniji Usporedba pokazatelja o vodećim javnozdravstvenim problemima u Republici. Publikacija, Zagreb; 2016.
42. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 1998;352:837–53.
43. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M. i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–9.
44. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M. i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix Suppl.* 2011;17:8–34.
45. Raveendran AV, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. *Eur Endocrinol.* 2018;14:31–9.
46. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care.* 2002;25:608–13.

47. Inzulinska terapija – kada, kako i zašto [Internet]. Zagrebačko dijabetičko društvo. 2013 [citirano 28.travnja]. Dostupno na: <https://www.zadi.hr/clanci/tip-2/inzulinska-terapija-kada-kako-i-zasto/>
48. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S. i sur. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2018;9:449–92.
49. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B. i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječnički Vjesn.* 2016;138:0–0.
50. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ.* 2005;172:213–26.
51. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;:CD004654.
52. Bailey C, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diabetes Int.* 2004;21:115–7.
53. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017;60:1566–76.
54. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:569–89.
55. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:143–56.
56. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 271–2.
57. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22:820–7.
58. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 22. svibnja]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>

59. Baković J. ADHERENCIJA U UZIMANJU METFORMINA I POJAVNOST NUSPOJAVA U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2 [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. University of Split. School of Medicine; 2021 [citirano 9. lipnja]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:081203>
60. Siavash M, Tabbakhian M, Sabzghabae AM, Razavi N. Severity of Gastrointestinal Side Effects of Metformin Tablet Compared to Metformin Capsule in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Res Pharm Pract.* 2017;6:73–6.
61. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L. i sur. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010;122:112–20.
62. Tarry-Adkins JL, Grant ID, Ozanne SE, Reynolds RM, Aiken CE. Efficacy and Side Effect Profile of Different Formulations of Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2021;12:1901–14.
63. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2002;19:279–84.
64. Christofides EA. Practical Insights Into Improving Adherence to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* 2019;37:234–41.

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Cilj ovog presječenog istraživanja je utvrditi učestalost nuspojava kod različitih pripravaka metformina te analizirati učestalost nuspojava s obzirom na način uzimanja terapije, propisivača terapije i educiranost bolesnika.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 126 ispitanika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, koji su ispitani pomoću posebno strukturiranog anketnog upitnika. Anektiranje je provedeno u izravnom fizičkom kontaktu u ambulanti Regionalnog centra za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma KBC-a Split.

Rezultati: Ovim je istraživanjem utvrđeno da 15,4% bolesnika mijenja terapiju zbog nuspojava na određeni pripravak metformina. Usporedbom prve i trenutne terapije zapažen je pad u pojavnosti nuspojava sa statističkom značajnošću ($p=0,004$). Analizirajući različite pripravke metformina, neovisno o dozi, Glucophage se pokazao, sa statističkom značajnošću ($p=0,010$), onim koji najčešće dovodi do nuspojava. Statističku su značajnost ($p=0,007$) veće pojavnosti nuspojava su pokazali i „čisti“ pripravci metformina u odnosu na fiksne kombinacije. Ispravno uzimanje lijeka (nakon obroka) zabilježeno je kod 63,2% ispitanika, nešto malo manje pravilno (za vrijeme obroka) lijek uzima 9,6% ispitanika, a neispravno lijek uzima 27,2% ispitanika. Broj bolesnika koji je ispravno uzimao lijek i u kojeg su zabilježene nuspojave bio je 8 (10,13%), dok je broj oni koji su neispravno uzimali lijek i u kojih su zabilježene nuspojave bio 7 (15,22%). Trenutnu metforminsku terapiju je za 112 pacijenata (89,6 %) propisao specijalist endokrinologije i dijabetologije, dok je za njih 13 (10,4 %) lijek propisan od strane liječnika obiteljske medicine. U skupini pitanja o samoprocjeni educiranosti, zabilježili smo da je pojavnost nuspojava prve i trenutne terapije u skupini lošije informiranih iznosila 25%, dok je u skupini bolje informiranih bila 25,40 % tijekom prve i 11,47 % tijekom trenutne terapije.

Zaključak: Različiti pripravci metformina, neovisno o dozi, razlikuju se u pojavnosti nuspojava. „Čisti“ pripravci metformina pokazuju veću učestalost nuspojava u odnosu na fiksne kombinacije. Statistički značajna učestalost nuspojava nije dokazana kod pacijenata lošije educiranih o šećernoj bolesti. Ne postoji statistička značajnost u pojavnosti nuspojava ovisno o propisivaču terapije. Nije dokazana statistička značajnost pojavnosti nuspojava kod neadekvatnog uzimanja terapije.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Frequency of side effects on metformin with patients with diabetes type 2 in regard to metformin preparation, education of patients and the prescribers of therapy

OBJECTIVE: The objective of this cross-sectional research is to determine the incidence of side effects of different metformin preparations and to analyse the frequency of side effects according to the time of therapy intake, with drug prescribers and patient education

SUBJECTS AND METHODS: 126 patients suffering from diabetes type 2 participated in this research. They were polled using the specially structured survey questionnaire. They were interviewed in direct physical contact in the Regional Centre for Endocrinology, Diabetology and Metabolic Disorders of University Hospital of Split.

RESULTS: In this research 15.4% of patients changed their therapy because of side effects of a certain metformin preparation. When comparing the first and the current therapy, a statistically significant decrease in frequency of side effects during the current therapy was found (0.004). In the analysis of different metformin preparations, regardless of the dose, Glucophage has shown, statistically significantly (0.010), the highest rate of side effects. Statistical significance (0.007) in the incidence of side effects was also shown in “pure” preparations in comparison to the fixed combinations. The proper intake of the medicine (after a meal) reported 63.2% of the patients, the less proper intake (during a meal) was observed with 9.6% of patients and the incorrect intake was noted in 27.2% of patients. The number of patients who were taking the medicine in the proper way and were experiencing side effects was 8 (10.13%) and the number of patients who were taking the medicine the incorrect way and were also experiencing side effects was 7 (15.22%). The current metformin therapy, for 112 patients (89.6%), is prescribed by an endocrinology and diabetology specialist, whilst for the other 13 patients it is prescribed by a family medicine doctor. In the questions concerning the self-assessment of patients’ education it was noted that the frequency of side effects of the first and the current therapy in the group of less educated patients was 25%, while in the group of more educated patients was 25.4% and 11.47% during the first and the current therapy, respectively.

CONCLUSION: Different preparations of metformin, regardless of the dose, differ in the frequency of side effects. “Pure” preparations of metformin show a higher frequency of side

effects in comparison to fixed combinations. There was no statistically significant difference in the incidence of side effects in patients who were less educated or diabetic. A statistically significant difference in the frequency of side effects considering the prescriber was not found. A statistically significant difference in the frequency of side effects considering the way of drug intake was also not shown.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Bojana Jovović

Datum rođenja: 27. srpnja 1997.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: hrvatsko

ŠKOLOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola „Sućidar“, Split

2012. – 2016. III. gimnazija Split

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

JEZICI

- engleski jezik – B2
- španjolski jezik – B2

ZNANJA I VJEŠTINE

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine

11. PRILOZI

Prilog 1

Poštovani ispitanici, ovom anketom želimo steći uvid o vašoj terapiji na metforminu kako bi pronašli koincidenciju s nuspojavama na isti lijek. Anketa je u svrhu izrade diplomskog rada. Svi odgovori i podaci su isključivo anonimni. Hvala.

ANKETA

Ime i prezime:

Dob:

Spol:

Težina:

BMI:

Obiteljska anamneza za šećernu bolest (Je li netko u obitelji imao šećernu bolest?): DA ili NE

Trajanje šećerne bolesti (Kada je dijagnosticirana?):

Zadnja izmjerena vrijednost HbA1c:

Zadnja izmjerena vrijednost šećera na tašte:

Zadnja izmjerena vrijednost postprandijalno (nakon jela):

Prosječna izmjerena vrijednost postprandijalno (nakon jela):

Zadnje izmjerene kreatinin:

Terapija i doza šećerne bolesti:

Otkada je uzimate:

- Što ste uzimali prije ove terapije?
- Koliko dugo ste je uzimali?
- Zašto ste promijenili terapiju?

Koja vam je bila prva terapija za liječenje šećerne bolesti:

- Koliko dugo ste je uzimali?
- Zašto ste promijenili terapiju?
- Je li bilo kakvih nuspojava?

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

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

Jeste li u posljednjih tjedan dana preskočili terapiju?

Preskaćete li inače terapiju?

Ako DA, kada ste je zadnji put preskočili?

Koliko puta ste je preskočili?

Ima li neka vrsta jela utjecaja na to kako i kada popijete lijek?

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

Ako DA; Kad se javi?

Koliko traje?

Jeste li smanjivali terapiju?

Tko vam je propisao ovaj lijek? Liječnik obiteljske medicine, specijalist endokrinolog/dijabetolog, drugi specijalist?

Ostale bolesti:

Ostale terapije:

Kako biste ocijenili svoju informiranost o:

Šećernoj bolesti loše 1 2 3 4 5 dobro

Svrsi liječenja ovim lijekom loše 1 2 3 4 5 dobro

Potencijalnim nuspojavama loše 1 2 3 4 5 dobro

Načinu uzimanja loše 1 2 3 4 5 dobro

Jeste li obavješteni o načinu uzimanja lijeka? DA NE

Tko vam je dao upute?

- a) Medicinska sestra u ambulanti LOM-a
- b) Medicinska sestra u centru za dijabetes
- c) Liječnik obiteljske medicine
- d) Liječnik specijalist
- e) Liječnik - drugi
- f) Netko drugi

Ako je uzimano više pripravaka metformina koji oblik preferira. Zašto?

Zašto je dobro/loše informiran?

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/22-01/59
Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-22-03

Split, 23.05.2022.

IZVOD
IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 5/2022

11.

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

" Pojavnost nuspojava kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u odnosu na pripravke metamorfina, educiranost bolesnika i propisivača terapije"

Istraživanje za potrebe diplomskog rada će se provesti u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split tijekom 2 mjeseca.

Suradnik u istraživanju je Bojana Jovović, studentica Medicinskog fakulteta u Splitu.

Nakon prvog razmatranja zamolbe na sjednici 09.05.2022. zatražena je dopuna zamolbe. Nakon dostavljenog anketnog upitnika donesen je sljedeći zaključak

Z a k l j u č a k

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

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja..

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA
Etičko povjerenstvo

