

## HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

### CROATIAN GUIDELINES FOR THE PHARMACOTHERAPY OF TYPE 2 DIABETES

**Autori:** Dario Rahelić, Velimir Altabas, Miro Bakula, Stjepan Balić, Ines Balint, Biserka Bergman Marković, Igor Bjelinski, Velimir Božikov, Nenad Bičanić, Silvija Canecki Varžić, Nikica Car, Maja Cigrovski Berković, Željka Crnčević Orlić, Marin Deškin, Ema Drvodelić Šunić, Nives Gojo Tomić, Vesna Goldoni, Marina Gradišer, Davora Herman Mahečić, Marica Jandrić Balen, Dubravka Jurišić Eržen, Sanja Klobučar Majanović, Slaven Kokić, Mladen Krnić, Ivan Kruljac, Ana-Marija Liberati-Čižmek, Martina Lukšić, Srećko Marušić, Tomas Matić, Željko Metelko, Gorana Mirošević, Sanja Mlinarić Vrbica, Ivana Pavlić Renar, Dragomir Petric, Manja Prašek, Ivana Prpić-Križevac, Maja Radman, Dragan Soldo, Tereza Šarić, Sandi Tešanović, Tina Tičinović Kurir, Tamara Turk Wensveen, Marija Vrca Botica, Milan Vrkljan, Vanja Zjačić Rotkvić, Čedomir Zorić, Željko Krznarić

*(svi koautori, osim predsjednika Hrvatskog liječničkog zbora, navedeni su abecednim redom)*

doc.dr.sc. **Dario Rahelić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

prim.dr.sc. **Velimir Altabas**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

dr.sc. **Miro Bakula**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

prim.dr.sc. **Stjepan Balić**, dr.med., Služba za endokrinologiju i dijabetologiju, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Zabok, Trg Dragutina Domjanića 6, 49210, Zabok

**Ines Balint**, dr.med., Ordinacija opće medicine, Kralja Tomislava 3, 10434 Strmec Samoborski

prof.dr.sc. **Biserka Bergman Marković**, prim.dr.med., Katedra za obiteljsku medicinu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Ordinacija opće

medicine „prof.dr.sc. Biserka Bergman Marković, primarius, spec. opće med.“, Albaharijeva 4, 10000 Zagreb

mr.sc. **Nenad Bičanić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

**Igor Bjelinski**, dr.med., Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Dugi Dol 4a, 10000 Zagreb

prof.dr.sc. **Velimir Božikov**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

dr.sc. **Silvija Canecki Varžić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

prof.dr.sc. **Nikica Car**, dr.med., Poliklinika za dijabetes Diamelli, Heinzelova 33, 10000 Zagreb

dr.sc. **Maja Cigrovski Berković**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

prof.dr.sc. **Željka Crnčević Orlić**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

**Marin Deškin**, dr.med., Opća bolnica Bjelovar, Mihanovićeve 8, 43000 Bjelovar

**Ema Drvodelić Šunić**, dr.med., Odjel za endokrinologiju i diabetologiju, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Karlovac, Andrije Štampara 3, 47000 Karlovac

dr.sc. **Nives Gojo Tomić**, dr.med., Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

prim. **Vesna Goldoni**, dr.med., Poliklinika Pronatal, Tratinska 36, 10000 Zagreb

dr.sc. **Marina Gradišer**, dr.med., Odsjek za endokrinologiju i dijabetes, Služba internističkih djelatnosti, Županijska bolnica Čakovec, I. G. Kovačića 1e, 40000 Čakovec

**Davorka Herman Mahečić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

prof.dr.sc. **Marica Jandrić Balen**, Medicinski fakultet Sveučilišta „Josip Juraj Strossmayer“ u Osijeku, prim. dr. med., Odjel za unutarnje bolesti, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod

prof.dr.sc. **Dubravka Jurišić Eržen**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

doc.dr.sc. **Sanja Klobučar Majanović**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

prof.dr.sc. **Slaven Kokić**, prim.dr.med., Poliklinika dr. Petrović, Tina Ujevića 15, 21276 Vrgorac i Poliklinika Gemini, Stjepana Radića 137a, 22000 Šibenik

doc.dr.sc. **Mladen Krnić**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički odjel za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split - Križine, Šoltanska 1, 21000 Split

**Ivan Kruljac**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

**Ana-Marija Liberati Čižmek**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

**Martina Lukšić**, dr.med., Opća bolnica - "dr. Ivo Pedišić", J.J.Strossmayera 59, 44 000 Sisak

doc.dr.sc. **Srećko Marušić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

**Tomas Matić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

prof.dr.sc. **Željko Metelko**, dr.med., profesor u trajnom zvanju, 10000 Zagreb

**Gorana Mirošević**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

mr. sc. **Sanja Mlinarić-Vrbica**, dr. med., Odjel interne medicine, Opća bolnica Dubrovnik, Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik

prof.dr.sc. **Ivana Pavlić Renar**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb 10000

prim. **Dragomir Petric**, dr.med., Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Kavanjinova 2, 21000 Split

prim.mr.sc. **Manja Prašek**, dr.med., Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Dugi Dol 4a, 10000 Zagreb

prof.dr.sc. **Ivana Prpić Križevac**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta „Josip Juraj Strossmayer“ u Osijeku, Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

prof.dr.sc. **Maja Radman**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički odjel za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split - Križine, Šoltanska 1, 21000 Split

**Dragan Soldo**, dr.med., Dom zdravlja Novi Zagreb – istok, Kauzlarićev prilaz 7, 10000 Zagreb

**Tereza Šarić**, dr.med., Promeritus savjetovanje d.o.o., Vlaška 70 e, 10000 Zagreb

dr.sc. **Sandi Tešanović**, dr. med., Odjel interne medicine, Opća bolnica Dubrovnik, Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik

doc.dr.sc. **Tina Tičinović Kurir**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički odjel za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split - Križine, Šoltanska 1, 21000 Split

dr.sc. **Tamara Turk Wensveen**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

prof.dr.sc. **Marija Vrca Botica**, dr.med., Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ispostava Samobor, Ljudevita Gaja 37, 10430 Samobor

prof.dr.sc. **Milan Vrkljan**, dr.med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

prof.dr.sc. **Vanja Zjačić Rotkvić**, dr.med., profesor u mirovini, 10000 Zagreb

**Čedomir Zorić**, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

prof. dr. sc. **Krznarić Željko**, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju i Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

**Adresa za dopisivanje:** doc.dr.sc. Dario Rahelić, dr.med., Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska, Tel. +385 1 290 2496, Fax. +385 1 2863 652, email: dario.rahelic@gmail.com

## SAŽETAK

*Uvod:* Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora izradilo je 2011. godine prve nacionalne smjernice o prehrani, edukaciji i samokontroli te farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2. Sukladno povećanom broju dostupnih lijekova, te novim spoznajama o učinkovitosti i sigurnosti primjene već uključenih lijekova, ukazala se potreba za obnovom postojećih smjernica za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 u Republici Hrvatskoj.

*Sudionici:* kao koautori Smjernica navedeni su svi članovi Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora, kao i ostalih uključenih stručnih društava, koji su svojim komentarima i prijedlozima pridonijeli izradi Smjernica.

*Dokazi:* ove su Smjernice utemeljene na dokazima, prema GRADE sustavu (eng. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) koji uz razinu dokaza opisuje i snagu preporuke.

*Zaključci:* Individualan pristup temeljen na fiziološkim principima regulacije glikemije nužan je u liječenju osoba sa šećernom bolesti. Ciljeve liječenja i odabir medikamentozne terapije treba prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne i ostale komplikacije kao i ostale čimbenike. Zbog svega navedenog, od nacionalnog je interesa imati praktične, racionalne i provedive smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2.

## SUMMARY

*Introduction:* The Croatian Association for Diabetes and Metabolic Disorders of the Croatian Medical Association has issued in 2011 the first national guidelines for the nutrition, education, self-control, and pharmacotherapy of diabetes type 2. According to the increased number of available medicines and new evidence related to the effectiveness and safety of medicines already involved in the therapy there was a need for update of the existing guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes in the Republic of Croatia.

*Participants:* as co-authors of the Guidelines there are listed all members of the Croatian Association for Diabetes and Metabolic Diseases, as well as other representatives of professional societies within the Croatian Medical Association, who have contributed with comments and suggestions to the development of the Guidelines.

*Evidence:* These guidelines are evidence-based, according to the GRADE system (eng. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), which describes the level of evidence and strength of recommendations.

*Conclusions:* An individual patient approach based on physiological principles in blood glucose control is essential for diabetes' patients management. Glycemic targets and selection of the pharmacological agents should be tailored to the patient, taking into account the age, duration of disease, life expectancy, risk of hypoglycemia, comorbidities, developed vascular and other complications as well as other factors. Because of all this, is of national interest to have a practical, rational and applicable guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes.

## UVOD

Unatoč modernim lijekovima koji se koriste u liječenju šećerne bolesti, veliki dio oboljelih i dalje ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije niti ostalih metaboličkih parametara ključnih u postizanju dobre kontrole bolesti i smanjivanju kroničnih komplikacija.(1) Upravo regulacija glikemije u šećernoj bolesti tipa 2 postaje sve složenija s povećanjem broja dostupnih farmakoloških sredstava. Lijekovi s novim mehanizmima djelovanja predstavljaju važan napredak u stručnom i znanstvenom smislu, ali njihova učinkovita primjena u svakodnevnoj praksi zahtijeva dobro razumijevanje svih prednosti kao i njihovih mogućih štetnih učinaka.

Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora izradilo je 2011. godine svoje prve smjernice o prehrani, edukaciji i samokontroli te farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2.(2) Farmakološki pristup liječenju tada je uglavnom slijedio njemački predložak. Od tada su brojna ugledna društva u svijetu obnavljala svoje smjernice, a po prvi put 2012. godine objavljena je i pozicijska izjava, odnosno zajedničke smjernice Američkog dijabetološkog društva (*American Diabetes Association, ADA*) i Europskog dijabetološkog društva (*European Association for the Study of Diabetes, EASD*) (3,4) koje su doživjele i svoju dopunjenu verziju.(5,6)

Ove dopunjene smjernice za farmakološko liječenje namijenjene su svim liječnicima koji skrbe o osobama sa šećernom bolesti tipa 2 u Republici Hrvatskoj, s ciljem pomoći u njihovom svakodnevnom kliničkom odlučivanju. Potrebno je naglasiti važnost uvažavanja promjenjive i progresivne prirode bolesti, različitosti svake oboljele osobe i ograničenja koja nameću njihova dob, socioekonomski status, psihološki profil i komorbiditeti. U takvim okolnostima važno je iskoristiti specifičnu ulogu svakog lijeka na način da on predstavlja optimalan terapijski odabir.

Pri izradi smjernica korištene su preporuke GRADE skupine (eng. *Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation group*), međunarodne ekspertne skupine za donošenje smjernica utemeljenih na dokazima.(7) Detaljan prikaz GRADE sustava za donošenje smjernica objavljen je u literaturi (8). Korištena je najkvalitetnija i najrecentnija stručna i znanstvena literatura.



U Smjernicama je na sustavan i konzistentan način korišten jezik i grafički prikaz snage preporuke i razine dokaza. Preporuke koje se snažno preporučuju izražene su terminom “Preporuča se” i brojem 1, a preporuke s malom snagom dokaza izražene su terminom “Predlaže se” i brojem 2. Nakon broja koji označava snagu preporuke slijede slova koja označavaju razinu dokaza i to: D – vrlo nisku razinu dokaza, C – nisku razinu dokaza, B – srednju razinu dokaza i A – visoku razinu dokaza.

Budući da nije bilo potrebno u potpunosti mijenjati sve preporuke iznesene u ranijoj verziji smjernica, detalji izneseni u ovom izdanju odnose se na područja o kojima postoje novi dokazi ili sami predstavljaju novo područje, odnosno važni su kako bi se postigao napredak u farmakoterapijskom liječenju. Osim farmakoterapijskog liječenja namijenjenog regulaciji glikemije, postignut je napredak i dokazan uspjeh uz primjenu drugih metoda (npr. barijatrijska kirurgija) te je predviđeno da one budu izdvojene i obuhvaćene novim pojedinačnim smjernicama. Sveobuhvatan pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2 podrazumijeva i edukaciju, samokontrolu, prevenciju i liječenje komplikacija šećerne bolesti, a zahtjevnost svakog od navedenih područja također opravdava da se o njima izrade pojedinačne obnovljene smjernice.

Posebno treba naglasiti da sve preporuke koje su navedene u ovim smjernicama predstavljaju samo okvirne smjernice za farmakološki pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2, dok važnost individualnog pristupa svakom oboljelom pojedincu ostaje imperativ.

## CILJNE VRIJEDNOSTI GLIKEMIJE

- Snižavanje vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) ispod ili oko 7% dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, a postizanje tih ciljnih vrijednosti odmah nakon postavljanja dijagnoze omogućiti će dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija. Stoga se preporuča u odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2 težiti ciljnoj vrijednosti glikiranog hemoglobina nižoj od 7%. (1B)
- U pojedinih osoba sa šećernom bolesti opravdano je težiti strožim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina 6,0-6,5%, ukoliko se to može postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nepovoljnih učinaka liječenja. Ti oboljeli prvenstveno su oni mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih značajnih kardiovaskularnih bolesti. (2C)
- U osoba sa šećernom bolesti sklonih hipoglikemijama, onih starije životne dobi, s razvijenim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama, odnosno prisutnim komorbiditetima, čija bolest traje duže vrijeme, preporuča se težiti umjerenijim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina 7,5-8,0%. To je posebno važno ako se u takvih pojedinaca opći ciljevi regulacije glikemije teško postižu unatoč primjerenj edukaciji kako samog oboljelog, tako i članova uže obitelji i/ili drugih osoba koje svakodnevno skrbe o oboljelom, odgovarajućoj samokontroli glikemije i primjeni učinkovitih doza više hipoglikemika, uključujući i inzulin. (1B)

Uspješna regulacija glikemije glavni je cilj u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Rezultati kliničkih ispitivanja nedvojbeno su utvrdili kako smanjenje hiperglikemije smanjuje pojavu i progresiju mikrovaskularnih komplikacija (9,10). Iako je utjecaj uspješne regulacije glikemije na kardiovaskularne komplikacije i dalje neizvjestan; vjeruje se da je određena korist prisutna, ali da je ona vjerojatno posljedica dugotrajne poboljšane kontrole.(11) Zajedničke smjernice ADA i EASD-a također preporučaju snižavanje HbA1c do 7,0% u većine oboljelih kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih komplikacija.(5,6) To se može postići održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od približno 8,3-8,9 mmol/L; odnosno u idealnim uvjetima ciljna

koncentracija glukoze u plazmi natašte i predprandijalno treba biti od 3,9-7,2 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L.(5,6,12)

Analize rezultata velikih kliničkih studija pokazale su da osobe s početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8% i bez kardiovaskularnih bolesti u anamnezi mogu ostvariti navedenu kliničku korist.(13,14) Stoga i smjernice vodećih stručnih društava izdvajaju navedenu skupinu osoba sa šećernom bolesti kao onu kod koje će intenzivirani pristup u liječenju sa strožim ciljevima regulacije glikemije donijeti najviše koristi.(5,6,15,16) Nasuprot tome, u osoba s dužim trajanjem bolesti, kao i onih starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima, nije moguće ostvariti prednosti intenzivne regulacije glikemije.(15,17) Sve ovo potvrđuje važnost individualnog pristupa osobama sa šećernom bolesti tipa 2. Pri odabiru najpovoljnijeg pristupa nužno je dobro procijeniti prednosti pojedinog pristupa regulacije glikemije i sve potencijalne rizike uzimajući u obzir negativne učinke lijekova za liječenje šećerne bolesti, osobito rizik od hipoglikemije.(13,18,19) Potencijalna je korist smanjenja rizika hipoglikemije višestruka. Prije svega teška hipoglikemija sama je po sebi povezana s većim morbiditetom i mortalitetom, a označava i prepreku postizanju optimalne kontrole glikemije te zato može smanjiti obrambene mehanizme vaskularnih komplikacija koje dobra kontrola glikemije omogućava.(20,21) Blage hipoglikemije relativno su česte u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, a učestalost je teških hipoglikemija povezana s duljinom trajanja bolesti i s vrstom terapije.(22,23) Hipoglikemija i strah od hipoglikemije imaju značajan utjecaj na zdravlje oboljelih; hipoglikemija narušava kognitivne funkcije i važan je čimbenik u nastanku demencije u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.(24,25)

Kardiovaskularne bolesti, u koje ubrajamo koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest i perifernu vaskularnu bolest, vodeći su uzrok smrtnosti u osoba sa šećernom bolešću.(26) Procjene ukazuju da više od 50% osoba sa šećernom bolešću umire zbog kardiovaskularnih komplikacija, a u populaciji starijoj od 65 godina to se događa u oko 70% oboljelih.(26,27,28) Patofiziološki mehanizmi odgovorni za kardiovaskularne promjene u osoba sa šećernom bolesti višestruki su i složeni. Oni uključuju inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, hiperglikemiju, povišenu koncentraciju slobodnih

masnih kiselina, dislipidemiju i često prisutnu arterijsku hipertenziju. Metabolički poremećaji dovode do endotelne disfunkcije, vazokonstrikcije, upalne reakcije i protrombotičkog stanja te konačno do ateroskleroze i njezinih kliničkih manifestacija.(29) U trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 nerijetko je u oboljelih već prisutna i kardiovaskularna bolest. Podaci ukazuju da se ona razvije u više od 60% oboljelih.(29) Stoga procjeni kardiovaskularnog rizika u osoba kod kojih su primijećene granične vrijednosti glikemije treba dati veći prioritet, odnosno u osoba s prisutnom kardiovaskularnom bolesti treba dodatno razmotriti granične vrijednosti glikemije kao kriterij za postavljanje dijagnoze.(29) Procjena kardiovaskularnog rizika važna je i prilikom odabira lijekova za liječenje šećerne bolesti. Potrebno je voditi računa o specifičnostima pojedinih lijekova budući da svaka terapijska skupina ima specifičan profil nuspojava koji je posljedica određenog mehanizma djelovanja i/ili drugih potencijalnih učinaka lijeka. Neke od tih nuspojava (osobito hipoglikemija i porast tjelesne mase) klinički su značajne za oboljelog jer mogu dodatno povećati kardiovaskularni rizik.(29) Novi lijekovi za liječenje šećerne bolesti zbog toga prolaze dodatne regulatorne provjere prije i/ili nakon puštanja u promet s ciljem provjere kardiovaskularne sigurnosti. Prema nekima od njih postavljen je zahtjev da gornja granica procijenjenog omjera rizika kardiovaskularnih događaja mora biti manja od 1,3 (eng. *hazard ratio*, HR) unutar 95% intervala pouzdanosti.(30)

Čimbenici koje treba uzeti u obzir pri odabiru ciljnih vrijednosti regulacije glikemije za određenog pacijenta prikazani su na slici 1. Suradljivost oboljelog, njegovo psihičko, socijalno i fizičko stanje svakako treba uzeti u obzir, jer postizanje bilo kojeg stupnja kontrole glikemije zahtijeva aktivno sudjelovanje i predanost oboljele osobe.(5,6,22,31) Osim toga, sve navedeno, uz podršku zdravstvenog sustava/obitelji/zajednice, predstavlja skupinu čimbenika koji se mogu poboljšati (ili pogoršati) tijekom vremena. Dakle, to su jedini čimbenici na koje možemo utjecati pa je izuzetno važno da liječnik potiče suradljivost oboljelog pomoću terapijske edukacije. Nadalje, treba pokušati optimizirati zdravstvenu skrb na način da je podrška zdravstvenog sustava sveobuhvatna kako bi i oboljelim osobama s ograničenim financijskim mogućnostima bilo omogućeno postizanje optimalne regulacije bolesti i izostanak ili odgađanje razvoja kroničnih komplikacija. Ostali čimbenici, kao što su

dob, životni vijek, komorbiditet, rizici i posljedice nuspojava lijekova, više su ili manje nepromjenjivi, ali ih svakako treba imati na umu.

## PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Šećerna bolest tipa 2 heterogena je kako u patogenezi tako i u kliničkoj manifestaciji što je važna polazišna osnova prilikom odabira optimalne terapijske strategije za pojedinog oboljelog. Koncentracija glukoze u plazmi ovisi o ulasku glukoze iz probavnog sustava u krvotok, oslobađanju glukoze iz tjelesnih rezervi, poput glikogena koji je pohranjen u jetri i mišićima procesom glikogenolize, te o sintezi glukoze procesom glukoneogeneze u jetri i nekim drugim organima. S druge strane, koncentracija glukoze u plazmi ovisi i o potrošnji glukoze u perifernim tkivima za neposrednu proizvodnju energije u stanici ili za stvaranje spojeva koji služe za pohranu energije.(32,33) Inzulin je od svih hormona uključenih u regulaciju glikemije najvažniji, iako značajnu ulogu u fiziološkim uvjetima imaju i glukagon, hormon rasta, kortizol te kateholamini, koji se često nazivaju i kontraregulatornim hormonima, jer antagoniziraju učinak inzulina. Osim njih, drugi hormoni poput glukagonu sličnog peptida, melatonina i amilina, također sudjeluju u održavanju homeostaze glukoze u plazmi.(34,35,36)

Inzulin se oslobađa bifazično. Prva faza je kratkotrajna, traje desetak minuta, a slijedi nakon porasta koncentracije glukoze u plazmi, koji je obično izazvan obrokom bogatim ugljikohidratima.(37) Oštećenje ove faze izlučivanja inzulina ima za kliničku posljedicu postprandijalni porast koncentracije glukoze u plazmi. Druga faza sekrecije inzulina je dugotrajna, ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma te je odgovorna za održavanje koncentracije glukoze u krvi u preprandijalnom stanju, ali i za čitav niz drugih učinaka.(38) Inzulin se luči u portalni krvotok, a svoj učinak prijenosa glukoze iz plazme u unutrašnjost stanice ostvaruje vezanjem na inzulinski receptor u jetri i drugim perifernim tkivima (uglavnom skeletnim mišićima i masnim stanicama).(37-39)

Hiperglikemiju u šećernoj bolesti tipa 2 uzrokuju tri osnovna patofiziološka procesa: inzulinska rezistencija s posljedičnim smanjenim utokom glukoze u stanice perifernih tkiva, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre i oštećena sekretorna funkcija  $\beta$ -stanica gušterače.(40,41) U kompenziranoj fazi poremećaja homeostaze glukoze u organizmu prisutna je hiperinzulinemija.(42-44) Međutim, kada  $\beta$ -stanice više nisu u mogućnosti izlučivati primjerenu količinu inzulina kojom bi

se mogla kompenzirati inzulinska rezistencija nastaje hiperglikemija.(42-44) U konačnici dolazi do zatajenja  $\beta$ -stanica pri čemu se smanjuju sinteza, pohrana i sekrecija inzulina.(42-44) U šećernoj bolesti tipa 2 također izostaje odgovarajuća supresija lučenja glukagona.(45-47) Osim  $\beta$ -stanične disfunkcije, važnu ulogu imaju  $\alpha$ -stanična disfunkcija i inkretinska disfunkcija. Inkretini su crijevni hormon koji sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Najviše su proučavani glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1, eng. *glucagon-like peptide-1*) i inzulintropni hormon ovisan o glukozi (GIP, eng. *gastric inhibitory peptide*).(48) Oni se izlučuju u prisutnosti hrane u probavnom sustavu, a njihov učinak se ostvaruje vezanjem na receptorska mjesta na  $\alpha$  i  $\beta$ -stanicama gušterače i stanicama drugih tkiva. Time uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Osim toga, inkretini utječu na apetit i motilitet želuca na način da smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca.(49) Oba hormona imaju kratak poluvijek, brzoinaktivira enzim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4), pa to ograničava njihov učinak na homeostazu glukoze.(50) U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 njihovo je lučenje ili djelovanje poremećeno.(51) Povećanje koncentracije GLP-1 u cirkulaciji radi smanjenja koncentracije glukoze u plazmi noviji je pristup liječenju ove bolesti. Dvije su terapijske mogućnosti bazirane na inkretinima: agonisti GLP-1 receptora (mimetiци i analozi), te inkretinski pojačivači, lijekovi koji sprječavaju razgradnju endogenih inkretina inhibirajući enzim dipeptidil-peptidazu 4.

Bubrezi također imaju važnu ulogu u homeostazi glukoze kroz proces glukoneogeneze te korištenje i reapsorpciju glukoze pomoću suprijenosnika natrija i glukoze 1 i 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 1&2*; SGLT-1, SGLT-2).(52,53) SGLT-2 su smješteni u zavijenom segmentu proksimalnih tubula i odgovorni su za 90% reapsorpcije glukoze, dok su SGLT-1 smješteni u ravnom segmentu silaznog dijela proksimalnih tubula i odgovorni su za oko 10% reapsorpcije glukoze. Reapsorpcija glukoze se proporcionalno povećava dok se ne premaši bubrežni prag za glukozu koji iznosi oko 10 mmol/L. Pri koncentracijama glukoze u plazmi višim od navedenog praga dolazi do izlučivanja glukoze urinom, odnosno glukozurije.(52,53) U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 bubrežni prag za glukozu je povećan, čime se povećava i reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima bubrega i time

doprinosi trajno povišenim koncentracijama glukoze u plazmi.(54-56) Ova pojava posljedica je povećane ekspresije SGLT proteina na membranama bubrežnih tubula koja se javlja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2.(54-56) Najnovija skupina oralnih hipoglikemika su tzv. SGLT-2 inhibitori, lijekovi koji inhibiraju SGLT-2 suprijenosnike i time snižavaju bubrežni prag za glukozu, povećavajući izlučivanje glukoze urinom.

Shematski prikaz heterogenih patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2, kao i primarnih mehanizama djelovanja pojedinih farmakoterapijskih skupina prikazuje slika 2.

Pojedinačni lijekovi koje koristimo u zbrinjavanju hiperglikemije ne mogu sveobuhvatno zadovoljiti sve navedene potrebe, a ponekad i dostupni podaci o njihovoj učinkovitosti nisu dovoljno detaljni jer nedostaju dugotrajne kliničke studije provedene na velikom broju ispitanika. Općenito se koristi djelotvornost pojedinog lijeka u regulaciji glikemije(npr. HbA1c) kao zamjenski pokazatelj koji odražavapromjene u vjerojatnosti razvoja mikrovaskularnih,ali ne nužno i makrovaskularnih komplikacija.



## LIJEKOWI ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

Lijekovi koji se danas koriste u liječenju šećerne bolesti tipa 2 mogu se podijeliti u tri osnovne skupine:  $\beta$ -citotropni lijekovi, ne  $\beta$ -citotropni lijekovi i inzulinski pripravci. Prema mehanizmu djelovanja oralnih hipoglikemika i ostalih neinzulinskih lijekova razlikuje se skupina lijekova koja stimulira  $\beta$ -stanice na lučenje inzulina -  $\beta$ -citotropni lijekovi; i skupina koja hipoglikemijski učinak postiže drugim mehanizmima - ne  $\beta$ -citotropni lijekovi (*bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze i SGLT-2 inhibitori*). U nekih skupina lijekova stimulacija  $\beta$ -stanica na lučenje inzulina može biti neovisna o glukozi: u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji pa njihov učinak ovisi o funkciji  $\beta$ -stanica u Langerhansovim otočićima gušterače (*derivati sulfonilureje i glinidi*). Kod drugih se potiče lučenje inzulina u ovisnosti o glukozi tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi ne opaža hipoglikemijski učinak (*agonisti GLP-1 receptora i DPP-4 inhibitori*).

## ORALNI HIPOGLIKEMICI I OSTALI NEINZULINSKI LIJEKOVI

### Metformin

Pripadnik skupine bigvanida, metformin, predstavlja zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uz redukciju tjelesne mase, dijabetičku dijetu i redovitu tjelovježbu. Mehanizam njegovog djelovanja uključuje prvenstveno smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize; zatim djeluje u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem ulaska i iskorištenja glukoze u perifernoj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu.(57,58) Tako poboljšatkinva osjetljivost na inzulin posredno može poboljšati djelovanje  $\beta$ -stanica.(59) Terapijski učinak metformina linearno ovisi o dozi. Najveću učinkovitost u sniženju vrijednosti HbA1c ima doza od 2.000 mg/dan, s tim da se statistički značajan učinak postiže sa svim dozama od 500 mg/dan na više. Sniženje glikemije natašte, također, ovisi o primijenjenoj dozi, ali je učinak statistički značajan tek nakon 1000 mg/dan.(60) Primijenjen u monoterapiji, metformin ima snažan hipoglikemijski učinak koji je usporediv (derivati sulfonilureje, glitazoni)(61,62) ili veći nego uz primjenu drugih lijekova za liječenje šećerne bolesti (inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, DPP-4 inhibitori).(63-67)

U kliničkim studijama primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom masom ili s umjerenim gubitkom tjelesne mase.(68,69) S obzirom da mehanizam djelovanja nije posredovan inzulinom, hipoglikemije su vrlo rijetke.(70) Najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak teka, mučninu, napuhnutost, proljev, metalni okus u ustima.(61) U većine oboljelih one su prolazne i samo u oko 5% slučajeva zahtijevaju prekid terapije.(71) Metformin u formulaciji s produljenim oslobađanjem ima sporiju apsorpciju, što se u kliničkim studijama povezuje s boljom podnošljivošću.(72-74) Rijetka, ali najozbiljnija nuspojava je laktična acidoza.(75) Primjena je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljenog infarkta miokarda, šoka, jetrenej insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu.(76,77) Iako se kontraindikacija odnosi i na bubrežno zatajivanje ili poremećaj funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), odnosno i na sva stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput dehidracije, teške infekcije i

šoka, rezultati analize kohortnih opservacijskih studija pokazali su da je opravdano pomaknuti granicu oštećenja funkcije bubrega za primjenu metformina.(78-80) Posebice je to važno zbog činjenice da bi se, uz tako stroge granice, velikom broju oboljelih, kojima je korisna, uskratila ova vrsta terapije.(81-83) U skladu s time, novije preporuke idu u smjeru da se u osoba s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) može preporučiti metformin uz eventualnu prilagodbu doze i nadzor bubrežne funkcije. U osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) postoji apsolutna kontraindikacija za primjenu metformina.(84)

## Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (glitazoni) su skupina oralnih hipoglikemika s kombiniranim mehanizmom djelovanja. Aktivirajući nuklearni transkripcijski čimbenik (eng. *peroxysome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR- $\gamma$ ), specifičan receptor u jezgri koji regulira transkripciju inzulino-odgovarajućih gena, ovi lijekovi poboljšavaju osjetljivost na inzulini u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri.(85) Imaju snažan hipoglikemijski učinak a da ne povećavaju rizik razvoja hipoglikemije. Odgovor na terapiju u oboljelih dugotrajniji je u usporedbi s derivatima sulfonilureje ili metforminom.(67) Za pioglitazon uočeno je, kao sekundarni ishod u velikom kliničkom ispitivanju, da u oboljelih s prisutnom makrovaskularnom bolešću često je vezano uz kardiovaskularne događaje.(86) Međutim, kao i povučeni rosiglitazon, pioglitazon može uzrokovati edeme, kongestivno zatajenje srca, povećanje tjelesne mase (porast ekstraabdominalnog masnog tkiva), anemiju, makularni edem te rijetko i teže jetreno oštećenje.(67,86)

Uočeno je da pioglitazon povećava rizik osteoporotičnih prijeloma kostiju i to pretežito u postmenopausalnih žena, iako novije analize dostupnih podataka o oboljelima ukazuju na povećan rizik prijeloma u oba spola, što je povezano s dužinom primjene lijeka. (86,87) Povezanost karcinoma mokraćnog mjehura i primjene pioglitazona naknadnim analizama istraživanja nije dokazana, ali se posebna upozorenja i mjere opreza i dalje primjenjuju.(88-91)

Uobičajeno, prema odobrenim preporukama, u svih osoba prije početka liječenja pioglitazonom treba provjeriti jetrene enzime. Liječenje se ne smije započeti ukoliko su početne vrijednosti jetrenih enzima povišene (ALT >2.5 x od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ukoliko postoji jetrena bolest zbog navedenog rizika poremećaja funkcije jetre.(67,86) S druge strane, postoje preporuke stručnih društva o liječenju nealkoholne jetrene steatoze primjenom pioglitazona.(92-95) Primjena pioglitazona kod steatoze jetre značajno je povezana s porastom razine adinopektina. Njegovim porastom dolazi do poboljšanja histološkog nalaza steatoze jetre i smanjenja nekroinflamacije, a povoljno djeluje i na smanjenje fibroznih oštećenja jetre.(96)

## **Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze**

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze (akarboza) nisu hipoglikemici u pravom smislu riječi jer ne djeluju izravno na patofiziologiju šećerne bolesti i ne smanjuju izravno koncentraciju glukoze u plazmi. Njihov učinak posredovan je smanjenom apsorpcijom glukoze iz tankog crijeva gdje djelomičnom inhibicijom enzima alfa-glukozidaze usporavaju razgradnju složenih šećera i time smanjuju stupanj apsorpcije iz tankog crijeva.(97) S obzirom da u debelom crijevu enzimi bakterija dodatno razgrađuju ove šećere te ipak dolazi do značajne apsorpcije glukoze, ovi lijekovi ograničene su učinkovitosti u monoterapiji šećerne bolesti tipa 2 pa bi ih zato trebalo davati u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemikom. Zbog bakterijske razgradnje velike količine šećera u debelom crijevu, više od 30% bolesnika ima izražene nuspojave probavnog sustava: napuhnutost, vjetrove, grčeve ili proljev. Iako se nuspojave ove skupine lijekova ne čine ozbiljne, one u značajnoj mjeri mogu ometati oboljelog u njegovim svakodnevnim aktivnostima i biti uzrokom prekidu liječenja.(97)

## Derivati sulfonilureje i glinidi

Derivati sulfonilureje (SU) su sekretagozi inzulina koji stimuliraju otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače. Djelovanje lijekova iz ove skupine temelji se na stimulaciji  $\beta$ -stanica na lučenje inzulina neovisno o glukozi: u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji. Prema tome, pretpostavka za njihovo djelovanje jest postojanje očuvanih  $\beta$ -stanica.(98) Iako oni imaju najsnažniji učinak na snižavanje glikemije od svih oralnih hipoglikemika (99,100), pogoršanje disfunkcije  $\beta$ -stanica, a time i slabljenje njihova učinka, nastupa znatno brže nego s primjenom drugih lijekova.(101) Glibenklamid je stariji lijek iz ove skupine. Za njega postoje dokazi o smanjenju rizika od nastanka mikrovaskularnih komplikacija, ali opservacijske studije i neke meta-analize istih ukazuju na nepovoljan učinak glibenklamida i nekih drugih pripravaka sulfonilureje na srce i mortalitet od bolesti srca. To je primjećeno posebice kad su navedeni lijekovi primjenjeni u kombinaciji s metforminom kao i u osoba s postojećim srčanim bolestima, ali nije potvrđeno u kontroliranim ispitivanjima.(102-107) Patofiziološki procesi u pozadini ovih pojava nisu do kraja razjašnjeni, ali postoji nekoliko potencijalnih mehanizama koji mogu biti uključeni. Pripravci sulfonilureje uzrokuju i povećanje tjelesne mase, a posebice dovode do nakupljanja visceralnog masnog tkiva.(10,108) Nakupljanje visceralne masti povećava inzulinsku rezistenciju, negativno utječe na druge čimbenike rizika (lipidni profil, visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP)), dovodi do povišenog arterijskog tlaka i značajnog porasta kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Količina visceralnog masnog tkiva izmjerena kompjuteriziranom tomografijom neovisan je prediktor bolesti koronarnih arterija.(109,110) Nadalje, derivati sulfonilureje stimuliraju  $\beta$ -stanice na lučenje proinzulina.(111) Omjer inzulina i proinzulina pokazatelj je funkcionalnosti  $\beta$ -stanica (112), a apsolutna koncentracija proinzulina u plazmi pokazatelj je srčanožilnog rizika.(113,114) Osim toga, neki pripravci sulfonilureje selektivno se vežu i djeluju na ATP-osjetljive kalijeve kanale u membrani  $\beta$ -stanica (npr. gliklazid), dok se ostali (npr. glibenklamid) mogu vezati i na slična mjesta na mišićnim stanicama srca i endotela.(115) Time djeluju na endogene mehanizme koji osiguravaju urednu funkciju kardiovaskularnog sustava, odnosno blokiraju proces prilagodbe uvjetima ishemije.(116,117) Liječenje derivatima sulfonilureje

može uzrokovati pojavu hipoglikemije, s time da se to najrjeđe događa uz primjenu gliklazida, a najčešće uz primjenu starijih pripravaka sulfonilureje (glibenklamid).(118)

Budući da se pripravci sulfonilureje najvećim dijelom izlučuju bubrezima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije uslijed uzimanja derivata sulfonilureje kod njih puno češće i mogu trajati dulje.(99,118) Jedina iznimka je glikvidon, pripravak druge generacijederivata sulfonilureje, koji kratkotrajno snižava koncentraciju glukoze u plazmi, a izlučuje se u obliku metabolita putem žuči i neznatno putem bubrega. Zbog svega navedenog prikladan je za primjenu u starijih i osoba s oštećenjem bubrežne funkcije.(119) S obzirom na općenito nisku cijenu pripravaka sulfonilureje, u prilikama kada stanje oboljelog i njihova suradljivost to dozvoljava, opravdano ih je preporučivati.

S meglitinidima, tzv. glinidima, stimulacija sekrecije inzulina iz  $\beta$ -stanica postiže se znatno brže, uz kraći i intenzivniji učinak. Zbog toga se glinidi daju neposredno prije ili uz obrok. Takav način doziranja i široki raspon doze mogu ujedno biti i glavna mana jer podrazumijevaju uzimanje većeg broja tableta tijekom dana, uz brojnu drugu terapiju vezanu uz liječenje komorbiditeta. Iako je hipoglikemija jedna od glavnih nuspojava glinida, zbog njihova kraćeg poluživota u nekim je kontroliranim ispitivanjima bila značajno rjeđa nego kod derivata sulfonilureje.(120)

## **Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4**

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) skupina su oralnih hipoglikemika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Podizanjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi, ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. Ovakva visoko selektivna inhibicija enzima DPP-4 može povisiti koncentracije aktivnog GLP-1 otprilike dvostruko u odnosu na početne vrijednosti, a ovisna je o endogenoj sekreciji hormona.(121-122) Primjenjuju se peroralnim putem pa su jednostavni za primjenu, a u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 njihova primjena poboljšava regulaciju glikemije. Učinak je praktički podjednak unutar cijele skupine ovih lijekova. Prema rezultatima meta-analiza kliničkih studija primjenom inhibitora DPP-4 postiže se prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,65 do 0,8%.(122-126) Oni se dobro podnose, a kako je mehanizam djelovanja ovisan o glukoznoj pojavi hipoglikemija može biti samo iznimna ili je vezana uz učinak drugog lijeka u kombiniranom liječenju. Gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, abdominalni bolovi) podjednako su česte kao kod placeba, a procjene svih dosadašnjih ispitivanja i postmarketinških praćenja ukazuju na blagouvećanu incidenciju nazofaringitisa, infekcija mokraćnog sustava, artralgijske i glavobolje. DPP-4 inhibitori ne dovode do porasta tjelesne mase u liječenih osoba, odnosno imaju neutralan učinak u odnosu na placebo skupinu u kliničkim ispitivanjima.(122-126)

Rezultati velikih kliničkih studija, koje su dizajnirane da procjene dugoročne učinke DPP-4 inhibitora na srčanožilni rizik u osoba sa šećernom bolesti tipa 2, u ovom trenutku dostupni su za alogliptin, saksagliptin i sitagliptin.(127-130) Nisu nađene razlike u kardiovaskularnim ishodima u odnosu na placebo niti za jedan ispitivani lijek.U kliničkoj studiji sa saksagliptinom uočena je statistički značajna veća pojavnost hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca (3,5% vs. 2,8%,  $p=0.007$ ). (128-129) Kako je ovo praćenje trajalo relativno kratko, a u analizama rezultata primjećene su brojne kontroverze, dodatno su analizirane i sve ostale dostupne baze podataka te sporni signali u njima nisu potvrđeni.(131-132) Neovisno o tome što niti rezultati kliničkih studija s ostalim DPP-4



inhibitorima nisu potvrdili povećanu pojavnost srčanog popuštanja, dok ne stignu rezultati kliničkih istraživanja koja su u tijeku, opravdan je oprez u pacijenata s prisutnim zatajenjem srca.

## Agonisti GLP-1 receptora

Agonisti (mimetici i analozi) GLP-1 receptora vežu se na GLP-1 receptor i aktiviraju ga te se time pojačava o glukozu ovisno lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače.(133) Primjenjuju se supkutano. Zbog razlika u molekularnoj strukturi prema endogenom inkretinskom hormonu, ovi lijekovi otporni su na razgradnju DPP-4 enzimom što rezultira dugim poluvijekom u plazmi. Takav mehanizam djelovanja, ovisno o primijenjenoj dozi, omogućava postizanje znatno jačeg farmakološkog učinka u odnosu na endogeni GLP-1, budući da postignuta koncentracija cirkulirajućeg GLP-1 može biti viša i više od osam puta.(134-136) Farmakodinamičko ispitivanje pokazalo je da se u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 ponovno uspostavlja prva faza lučenja inzulina te poboljšava druga faza lučenja inzulina.(134-136) Dodatni mehanizam snižavanja glukoze u plazmi uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca zbog čega se glukoza iz hrane sporije pojavljuje u krvotoku.(137,138) Unutar skupine, pojedini lijekovi imaju različita farmakokinetička i farmakodinamička svojstva i različite učinke na stimulaciju  $\beta$ -stanica i inhibiciju lučenja glukagona, pražnjenje želuca i smanjenje apetita što dodatno omogućava individualiziran pristup u liječenju. Razlikujemo kratkodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid i liksisenatid) koji imaju kraći poluvijek eliminacije i dugodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid u formulaciji produljenog oslobađanja, liraglutid, albiglutid, dulaglutid) kod kojih se poluvijek eliminacije kreće u rasponu od 12 sati pa do nekoliko dana.(139,140) Prema tome, kratkodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se unutar sat vremena prije obroka, jedan ili dva puta na dan. Dugodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se jedanput na dan ili jedanput na tjedan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima.

Klinička djelotvornost agonista GLP-1 receptora, procijenjena kontroliranim kliničkim ispitivanjima, pokazuje da se primjenom ovih lijekova može postići prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,75% do 1,5%, a bez većeg rizika za pojavu hipoglikemije.(139-143) Iako i kratkodjelujući i dugodjelujući agonisti GLP-1 receptora imaju učinak na glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju, oni kratkodjelujući nešto su superiorniji u snižavanju postprandijalnih koncentracija glukoze u plazmi. Dugodjelujući pripravci superiorniji su u snižavanju glikemije natašte te veći udio liječenih postiže

ciljne vrijednosti HbA1c do 7%.(139-143) Primjena agonistaGLP-1 receptora povezana je s održanim smanjenjem tjelesne mase u rasponu od 2,8 kg do 4,8 kg, s tim da nešto veći učinak postižu upravo dugodjelujući pripravci agonista GLP-1 receptora. Pri tome je smanjenje tjelesne mase to veće što je početni indeks tjelesne mase (ITM) veći.(139-143) Smanjenje tjelesne mase i količine masnog tkiva posljedica su smanjenog apetita i unosa energije. Dodatni poželjni učinci u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2 odnose se na čimbenike kardiovaskularnog rizika. To su smanjenje tjelesne mase, snižavanje arterijskog tlaka i poboljšanje lipidnog profila.(139-143) Prosječno snižavanje sistoličkog tlaka, prema rezultatima kliničkih studija, kretalo se u rasponu od 2 do 8 mmHg, a analiza ozbiljnih velikih kardiovaskularnih štetnih događaja iz provedenih kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje kardiovaskularnog rizika.(139-143) Rezultati velikih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih studija dizajniranih da procijene dugoročne učinke na kardiovaskularni rizik u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 još nisu dostupni za većinu ispitivanih agonista GLP-1 receptora. Nedavno objavljeni rezultati kliničke studije pokazali su da nema razlike u kardiovaskularnim ishodima kao niti u stopi pojave kongestivnog zatajenja srca između osoba liječenih liksisenatidom i placeboom.(144-145) Najčešće i očekivane nuspojave u početku liječenja su mučnina, povraćanje, glavobolje i proljev.Gastrointestinalne nuspojave se smanjuju nešto sporije uz primjenu kratkodjelujućih agonista GLP-1.

Analizama kliničkih studija uočen je povećani rizik od akutnog pankreatitisa koji je potvrđen i u kliničkoj praksi.(146-147) Međutim, treba napomenuti da su u većine oboljelih postojali i drugi tipični čimbenici rizika za akutni pankreatitis. Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) i Europska agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*, EMA) nisu objavile konačno mišljenje glede uzročno-posljedične veze između inkretinske terapije i pankreatitisa zbog nekonzistentnosti podataka. Iako prikupljeni podaci upućuju na sigurnost terapije, pankreatitis će se i dalje smatrati mogućom posljedicom terapije dok više podataka ne bude dostupno. Obje agencije nastavljaju pratiti sigurnosne signale.(148)

## SGLT-2 inhibitori

Najnovija skupina lijekova su inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2). Inhibirajući SGLT-2 suprijenosnik, lijekovi smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze te smanjuju bubrežni prag za glukozu i na taj način povećavaju izlučivanje glukoze urinom, smanjujući povišene koncentracije glukoze u plazmi.(149-150) Primjenjuju se u obliku tablete jednom dnevno. Diuretski učinak dovodi do smanjenja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka ( $\approx$  2-4/1-2 mmHg), a povećano izlučivanje glukoze urinom rezultira gubitkom energije i smanjenjem tjelesne mase ( $\approx$  2 kg). U kliničkim ispitivanjima pokazali su dobru djelotvornost i podnošljivost u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2, neovisno o dužini trajanja šećerne bolesti i funkciji  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića.(151-154) Prema rezultatima meta-analiza kliničkih studija, primjenom SGLT-2 inhibitora postiže se snažan učinak na regulaciju glikemije uključujući prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,5 do 1,0%, uz veliki postotak liječenih koji su postigli ciljnu HbA1c <7% (OR=2,09, 95% CI=1.77-2.46) i značajnu promjenu u odnosu na početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte i dva sata nakon obroka. Pri tome nema povećanog rizika od hipoglikemije.(151-154) Stoga su ovi lijekovi pogodni za primjenu u bilo kojoj fazi liječenja osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

Prema najnovije objavljenim rezultatima kliničke studije u kojoj je ispitan i analiziran učinak primjene empagliflozina, kao dodatne terapije u standardnom zbrinjavanju pacijenata s povećanim kardiovaskularnim rizikom, dokazan je superioran učinak u kardiovaskularnim ishodima.(155) Rezultati pokazuju smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za 38% i smanjenje svih uzroka smrti za 32% u odnosu na placebo te je uočena i statistički značajna manja pojavnost hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca (smanjenje za 35%).(155) Navedeni učinci za sada su jedinstveni u odnosu na postignute rezultate drugih analiziranih oralnih hipoglikemika i predstavljaju značajan napredak u liječenju osoba sa šećernom bolešću. Rezultati budućih istraživanja potvrdit će radi li se o učinku svojstvenom cijeloj skupini lijekova.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja jesu vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija. Zbog svog mehanizma djelovanja, povećavajući izlučivanje glukoze

urinom, ovi lijekovi induciraju osmotsku diurezu što može dovesti do nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija). Djelotvornost im ovisi o bubrežnoj funkciji te je smanjena u osoba koje imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerojatno nije prisutna u osoba s teškim bubrežnim oštećenjem. U osobas blagim do umjerenim oštećenjem jetre prilagodba doze nije potrebna.(149-150) Primijećena su reverzibilna povišenja kreatinina u serumu(149-150), a zbog povećanog izlučivanja kalcija urinom za kanagliflozin je određeno praćenje kako bi se procijenio rizik pojave koštanih prijeloma i razjasnili prijelomi koji su se inicijalno javili tijekom prvih 26 tjedana terapije.(156-157) Smanjenje serumske koncentracije mokraćne kiseline i smanjena albuminurija su također uočene i povezane s primjenom SGLT-2 inhibitora, iako klinički značaj navedenih pojava nije razjašnjen.(158) Novije izdano upozorenje za cijelu skupinu SGLT-2 inhibitora odnosi se na rizik od dijabetičke ketoacidoze, jer su prijavljeni ozbiljni slučajevi dijabetičke ketoacidoze, od kojih su neki bili opasni po život i većinom su zahtijevali hospitalizaciju. Iako je ova pojava rijetka i uglavnom se odnosi na "*off-label*" primjenu u osoba sa šećernom bolesti tipa 1, najčešće se previdi jer simptomi u ovim slučajevima najčešće nisu tipični.(159-162) U većini slučajeva prijavljene su umjereno povećane koncentracije glukoze u plazmi (ispod 14 mmol/L), netipične za ketoacidozu, a prijavljen je islučaj ketoacidozes prisutnom hipoglikemijom. Bilo je, također, slučajeva ketoacidoze ubrzo nakon prestanka primjene inhibitora SGLT-2. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze povezane sa SGLT-2 inhibitorima još uvijek nije u potpunosti jasan.(163)

## INZULINI

Inzulinska terapija kod šećerne bolesti tipa 2 potrebna je u slučajevima kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije; u oboljelih (neliječenih ili prethodno liječenih lijekovima za šećernu bolest) koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub> >10%); u oboljelih s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja priječi primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika; kao i u hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolesti.(2-6,164,165) Kako je u većine osoba sa šećernom bolesti tipa 2 prisutna određena endogena sekrecija inzulina čak u uznapredovalim stadijima bolesti, pristup liječenju ne mora biti složen niti zahtjevan kao što je to slučaj kod šećerne bolesti tipa 1.(166) Tako pristup inzulinskom liječenju varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, periferne inzulinske rezistencije i proizvodnji glukoze u jetri.(167) Moguće je liječenje kombiniranjem oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika s jednom dozom bazalnog inzulina (tzv. *basal-oral* shema), zatim jednom, dvije ili tri doze bifazičnih inzulina, ili u krajnjem slučaju primjenom intenzivirane inzulinske terapije (tzv. *basal-bolus* shema).(2-6) Intenziviranje terapije može ići i postupno preko tzv. *basal-plus* sheme koja podrazumijeva dodavanje jedne do dvije injekcije brzodjelujućega inzulina na prethodno postojeću *basal-oral* shemu.(2-6) Kao opcija postoji i uvođenje samo prandijalnih inzulina kada se daju brzodjelujući pripravci 2-4 puta na dan neposredno prije glavnih obroka uz dnevnu dozu metformina.(2-6)

Inzulinski pripravci proizvode se DNK tehnologijom, čime se dobivaju rekombinantne humane strukture, a dostupan je niz analoga dobivenih modificiranjem molekule humanog inzulina.(168) Osim u rijetkim indikacijama za intravensku primjenu, inzulin se, u pravilu, daje supkutano. Pripravci inzulina obično se razvrstavaju po nastupu i trajanju njihovog učinka. Međutim, ovi pokazatelji znatno variraju, kako između pacijenata, tako i individualno, ovisno o nizu čimbenika (npr. mjesto i način injiciranja, količina potkožne masti, prokrvljenost i mjesto injiciranja).(169-173)

Općenito se inzulinski pripravci dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem (slika 4). Unutar skupine brzodjelujućih inzulina

razlikujemo pripravke humanih inzulina i pripravke inzulinskih analoga (lispro, aspart, glulizin).(174,175) S obzirom na brzipočetak djelovanja ovi inzulini se u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 uobičajeno primjenjuju prije obroka. Nazivaju se još i *prandijalni inzulini*, jer se njihovom primjenom podmiruje potreba za inzulinom uz obrok, a u terapijskoj shemi primjenjuju se u kombinaciji sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinom, odnosno oralnim hipoglikemicima. Moderni oblik inzulinskog liječenja je liječenje inzulinskim pumpama odnosno kontinuirana supkutana primjena inzulina. Inzulinska pumpa pokriva bazalne potrebe inzulina kontinuiranim lučenjem brzodjelujućeg inzulina, a pacijent prije svakog obroka dodatno titrira prandijalnu dozu istog inzulina. Za liječenje inzulinskim pumpama koriste se isključivo analozi humanih inzulina - lispro, aspart, glulizin, jer ovi pripravci ne stvaraju precipitate u kateterima pumpe kao što je to slučaj s humanim inzulinom.(176) Humani brzodjelujući inzulini imaju nešto duže vrijeme apsorpcije pa počinju djelovati unutar ½ sata, a maksimalni učinak postižu unutar 1 i ½ i 3 i ½ sata, dok ukupno trajanje djelovanja iznosi približno 7–8 sati.(174,175) U pripravcima inzulinskih analoga zamijenjen je redosljed aminokiselina. Zbog toga ne dolazi do međusobne agregacije inzulina u otopini, što omogućuje njihovu ubranu apsorpciju. Početak djelovanja inzulinskih analoga nakon supkutane injekcije nastupa brže i djeluje kraće u odnosu na humani inzulin.(175,177) Učinkovitost na glukoregulaciju je usporediva, ali je manje epizoda postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija kod primjene inzulinskih analoga brzog djelovanja u odnosu na humani inzulin.(175,177)

Srednjedugodjelujući pripravci netopljive su suspenzije inzulina kombinirane s proteinom protaminom i cinkovim ionima. Na hrvatskom tržištu to su neutralni protaminski Hagedorn inzulini (NPH). Prepoznatljivi su i po svojem mutnom izgledu, a njihov specifičan sastav omogućava nastup djelovanja u roku 1 i ½ sata od primjene, maksimalni učinak postiže se u roku od 4–12 sati, dok ukupnotrajanje djelovanja iznosi 18-20 sati. Primjenjuju se kao bazalni inzulini, najčešće u dvije dnevne doze. Ovi inzulini su suspenzije pa je izuzetno važno dobro ih pripremiti za primjenu (resuspendirati) što u nekim slučajevima može dovesti do povećane varijabilnosti apsorpciji i

djelovanju ovih inzulinskih pripravaka.(178,179) NPH pokazuje izraženu vršnu koncentraciju 5-9 sati nakon primjene, što znači da ne oponaša u potpunosti fiziološki profil bazalnog inzulina te se time može povećati rizik od noćnih hipoglikemija.(181, 182)

Bazalni inzulinski analozi su dugodjelujući pripravci. Zbog dugog djelovanja najčešće se primjenjuju jednom dnevno. Prvi takav proizveden inzulini, glargin, analog je humanog inzulina male topljivosti pri neutralnom pH. Otopina za injekciju je kiseli medij (pH 4) koji omogućava potpunu topljivost ovog inzulina i ne zahtijeva resuspendiranje prije primjene. Nakon injekcije u potkožno tkivo, kiselina otopina se neutralizira i stvaraju se mikroprecipitati iz kojih se neprestano otpuštaju male količine glargin inzulina, što osigurava ravnomjernu, predvidivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez vršnih koncentracija i s produljenim djelovanjem.(175,179) Inzulini glargin postaje aktivan metaboliziranjem, nakon čega nastaju dva aktivna metabolita M1 i M2 kojima je afinitet vezanja na inzulinski receptor sličan afinitetu humanog inzulina. Glavni cirkulirajući metabolit u plazmi je M1.(180) Trajanje djelovanja glargin inzulina izravno je povezano sa stvaranjem mikroprecipitata i sporijom apsorpcijom pa se ono može razlikovati između različitih osoba, odnosno u istosobe.(179,183) Klinička ispitivanja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 potvrdila su da glargin inzulini nudi veću učinkovitost uz povećanu sigurnost zbog smanjenog rizika od noćnih hipoglikemija i praktičnost zbog doziranja jednom dnevno u odnosu na NPH inzulini.(184-190) Ispitana je i njegova kardiovaskularna sigurnost na velikom broju ispitanika tijekom dugogodišnjeg randomiziranog kliničkog ispitivanja.(191) Rezultati navedene studije pokazali su da inzulini glargin nije promijenio relativan rizik od kardiovaskularne bolesti i kardiovaskularne smrtnosti u usporedbi sa standardnim liječenjem niti su primijećene razlike između inzulina glargina i standardnog liječenja za postignute ishode.(191) U istom ispitivanju dodatno je potvrđeno da terapijske koncentracije inzulina glargina ne aktiviraju mitogeno-proliferativni put preko IGF-1 receptora (eng. *insulin-like growth factor 1 receptor*), odnosno da tijekom dugotrajne primjene nije došlo do povećane incidencije karcinoma.(191)



Novija formulacijainzulina glargina (300 jedinica inzulina glargina u 1 ml) omogućila je još dugotrajnije (do 36 sati) stabilnije djelovanje nego kodprimjene inzulina glargina jačine 100 jedinica/ml u liječenju šećerne bolesti u odraslih.(192,193) Uz to je postignuta i značajno niža intraindividualna varijabilnost.(194) Navedeni farmakokinetički profil omogućio je fleksibilno vrijeme doziranja do 3 sata prije ili nakon uobičajenog vremena primjene bez utjecaja na regulaciju glikemije i incidenciju hipoglikemije.(195) Terapijski učinak i sigurnost lijeka dokazani su brojnim kliničkim ispitivanjima, uključujući subpopulacije kao što su stariji  $\geq 65$  godina te osobe s oštećenom funkcijom jetre i bubrega.(196,197) Rezultati nekoliko paralelnih kliničkih ispitivanja pokazali su neinferiornost usnižavanjuvrijednosti HbA1c u odnosu na inzulini glargin jačine 100 jedinica/ml uz primjenu jedanput na dan.(198-202) Na kraju ovih ispitivanja titracije do ciljnih vrijednosti glikemije, ovisno o populaciji liječenih i ostaloj terapiji, zabilježeno je povećanje doze lijeka u skupini liječenoj inzulinom glargin jačine 300 jedinica/ml za 10-18% u odnosu na usporednu skupinu.(198-202) Rezultati su pokazali 11% nižu incidenciju potvrđene hipoglikemije u odnosu na inzulini glargin jačine 100 jedinica/ml u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih primjenom bazal-oral terapijske sheme (RR: 0,89; 95 % CI 0,83-0,96), a 7% nižu u onih liječenih primjenom bazal-bolus ili bazal-plus terapijske sheme (RR: 0,93; 95 % CI 0,88-0,99).(201-207) Smanjenje rizika od potvrđene noćne hipoglikemije bilo je 18% u pacijenata liječenih primjenom bazal-oral terapijske sheme (RR: 0,82; 95 % CI 0,68-0,99), a uz primjenu bazal-bolus ili bazal-plus terapijske sheme dokazano je smanjenje rizika za 21% (RR: 0,79; 95 % CI 0,67-0,93).(201-207)

Inzulini detemir jedugodjelujući inzulinski analog koji se primjenjuje kao bazalni inzulini. Njegovo produljeno djelovanje posljedica je jakog međusobnog vezanja molekula detemir inzulina na mjestu injiciranja te vezanja za albumin putem postraničnog lanca masnih kiselina, a u periferna ciljna tkiva raspodjeljuje se sporije nego NPH inzulini.(208) Djelovanje mu traje do 24 sata, ovisno o dozi, što daje mogućnost primjene jednom ili dva puta dnevno. Kombinacijom ovih mehanizama produžavanja djelovanja omogućena je manja intraindividualna varijabilnost apsorpcije i profil djelovanja koji je linearno proporcionalan primjenjenoj dozi detemir inzulina.(208-210) Klinička

ispitivanju osoba sa šećernom bolesti tipa 2 pokazala su da primjena inzulina detemir osigurava ravnomjernu, predvidivu koncentraciju lijeka bezvršnih koncentracija te daje dnevna varijabilnost glikemije natašte manja uz inzulin detemir nego uz NPH inzulin.(211,212) Ujedno, zabilježeno je i manje oscilacija u vrijednostima glikemije tijekom noći.(213) Sve navedeno potvrđeno je u nekoliko kontroliranih kliničkih studija kojima je pokazano da primjena inzulina detemir značajno smanjuje rizik od noćnih hipoglikemija u usporedbi s NPH inzulinom.(211,214,215) Ispitivanja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih bazalnim inzulinom pokazala su da je regulacija glikemije (HbA1c) s inzulinom detemir usporediva s glargin inzulinom te povezana s manjim porastom tjelesne mase.(216-218)

Inzulin degludek je, uz noviju formulaciju glargin inzulina, predstavnik druge generacije dugodjelujućih inzulinskih pripravaka. Kod ovog bazalnog inzulinskog analogan nakon supkutane injekcije dolazi do stvaranja topljivih i stabilnih multiheksamera koji tvore depo-inzulina u supkutanom tkivu. Monomeri degludek inzulina postupno se odvajaju od multiheksamera, čime dolazi do sporog i neprestanog otpuštanja degludek inzulina u cirkulaciju.(219,220) Takav farmakokinetički profil osigurava djelovanje lijeka dulje od 42 sata.(221) Nakon brzo postignute dinamičke ravnoteže, usprkos svom dugom poluvijeku života, liječenje primjenom lijeka jednom dnevno ne uzrokuje nakupljanje inzulina u cirkulaciji te je njegov učinak na snižavanje koncentracije glukoze ravnomjerno raspodijeljen tijekom dana.(221,222) Takou stanju dinamičke ravnoteže inzulin degludek pokazuje četiri puta manju varijabilnostu usporedbi s glargin inzulinom.(223) Prethodno navedena svojstva pokazuju da je omogućena velika fleksibilnost u vremenu primjene inzulina, uz osiguranje najmanje 8 sati između injiciranja pojedinih doza, a bez ugrožavanja djelotvornosti i povećanog rizika od hipoglikemije.(224,225) Terapijski učinak i sigurnost lijeka dokazani su brojnim kliničkim ispitivanjima, uključujući subpopulacije kao što su osobe dobi  $\geq 65$  godina, osobe s oštećenom funkcijom jetre i bubrega te djeca u dobi od  $>1$  godine.(226-229) U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 potvrđena je neinferiornost snižavanja HbA1c u odnosu na glargin inzulin u osoba koje prethodno nisu koristile inzulin kao i u onih koji su već koristili inzulin.(230-233) Analiza rezultata

navedenih titracijskih ispitivanja, posebice u inzulin naivnih osoba, potvrdila je i nižu ukupnu dnevnu dozu lijeka u skupini liječenoj degludek inzulinom.(230,233) Uz to je inzulin degludek bio superiorniji sobzirom na manji broj potvrđenih epizoda hipoglikemije u usporedbi s glargin inzulinom. U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 bilo je ukupno 17% manje hipoglikemija (estimated rate ratio, ERR= 0.83, 95 % CI 0.74–0.94), a noćnih 32% manje (ERR 0.68, 95 % CI 0.57–0.82) tijekom cijelog razdoblja.(234) Smanjeni broj hipoglikemija postignut je pri nižim prosječnim koncentracijama glukoze natašte uz degludek nego uz glargin inzulin.(234)

Predmiješani inzulinski pripravci bifazične su mješavine brzodjelujućeg inzulina (humanog inzulina ili inzulinskih analoga) i istog inzulina kristaliziranog s protaminom, čime se dobije komponenta srednjedugodjelujućeg inzulina.(235,236) Suspenzije su kombinirane u omjerima 25/75, 30/70 i 50/50, ovisno o proizvođaču. Uobičajeno se predmiješani inzulinski analozi primjenjuju neposredno prije ili eventualno tijekom obroka, dok se predmiješani humani inzulini primjenjuju pola sata prije obroka.(237) Prednost je liječenja s predmiješanim inzulinima u tome što pokrivaju potrebe za bazalnom količinom inzulina i prandijalnim potrebama. U oboljelih kod kojih cilj nije postignut liječenjem oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima, moguće je regulirati glikemiju predmiješanim inzulinima. Rezultati takvog liječenja u smislu regulacije glikemije u nekim kliničkim ispitivanjima superiornisu (238-244), a u nekima su usporedivi ili nešto lošiji u odnosu na liječenje primjenomsamo bazalnog inzulina (245-248). Dodatno je utvrđeno da predmiješani inzulini dovode do povećanja tjelesne mase, ali da istovremeno uzrokuju i više blažih hipoglikemija.(238,242-244,249) Liječenje predmiješanim inzulinima opravdano je u osoba s HbA1c >8,5% kod kojih se uz primjenu bazalnog inzulina ne može postići zadovoljavajuća regulacija glikemije, a iz objektivnih ili subjektivnih razloga nisu u mogućnosti provoditi liječenje složenom tzv. *bazal-bolus* shemom.(250-252) Osobe koje ne pokazuju dobru suradljivost uz primjenu *bazal-bolus* sheme, također, mogu biti kandidati za liječenje predmiješanim inzulinima.(250-252) Treću skupinu predstavljaju oni oboljeli kod koji su prisutne relativno niske vrijednosti glikemije natašte uz istovremeno visoke vrijednosti

HbA1c. Njihovo stanje ukazuje na visoke postprandijalne vrijednosti glikemije, koje mogu biti dobro regulirane predmiješanim inzulinima.(250-252)

Najnovija formulacija predmiješanog inzulinskog pripravkasadrži bazalni inzulin degludek i brzodjelujući aspart inzulin. Farmakokinetika svojstva, kao i farmakodinamički učinak, zadržanisu u zajedničkoj formulaciji tako da profildjelovanja odražava djelovanje pojedinačnih sastojaka.(253) Neinferiornost promjene snižavanja HbA1c potvrđena je u svim titracijskim ispitivanjima u odnosu na lijekove usporedbe,uz primjenu jednom ili dvaput dnevno. U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 dodatno je potvrđena poboljšana regulacija postprandijalne glikemije kod primjene doze uz obrok u usporedbi s primjenom samo bazalnog inzulina,uz nižu stopu noćnih hipoglikemija u usporedbi s glargin inzulinom.(254-256) Fiksna formulacija degludek i aspart inzulina pokazuje sličan učinak na regulaciju glikemije (HbA1c) u usporedbi s bifazičnom mješavinom aspart inzulina (30/70) u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 uz superiornost u regulaciji glikemije natašte i nižu stopu ukupnih i noćnihhipoglikemija.(257,258)

Hipoglikemije i povećanje tjelesne mase općenito su najčešće nuspojave liječenja inzulinom. Njihova učestalost i klinički značaj često su podcijenjeni.(259) Procjenjuje da oko 7-15% osoba sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih inzulinom doživi najmanje jednu epizodu hipoglikemije godišnje (260), a da 1 - 2% liječenih doživi tešku hipoglikemiju (259,260). Učestalost hipoglikemija povećava se s intenziviranjem inzulinske terapije, dodatnim korištenjem derivata sulfonilureje, smanjenim energetske unosom, neredovitim obrocima, fizičkom aktivnošću, konzumiranjem alkohola, slabljenjem bubrežne funkcije, trajanjem šećerne bolesti te kognitivnim oštećenjima.(260,261) Velike randomizirane studije provedene u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 pokazale su da osobe s jednom ili više teških hipoglikemija u anamnezi imaju otprilike dva do četiri puta veću stopu smrtnosti.(262,263) Stoga je predloženo da hipoglikemija u liječenih osoba bude indikator povećanog rizika od smrti.(260) Zbog svega navedenog izbjegavanje hipoglikemije predstavlja imperativ u liječenju osoba sa šećernom bolesti.

## FARMAKOLOŠKI PRISTUP U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

- Preporuča se da prvi lijek izbora u farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2 bude metformin, ako nije kontraindiciran i ako se dobro podnosi (1A).
- Predlaže se razmotriti primjenu metformina u formulaciji s produljenim oslobađanjem pacijenata kod kojih metformin nije kontraindiciran, a loše se podnosi (2B).
- Preporuča se dodati drugi oralni hipoglikemik, agonist GLP-1 receptora ili inzulin oboljelima u kojih nakon 3 mjeseca liječenja jednim oralnim hipoglikemikom u punoj dozi nije postignuta ciljna vrijednost glikiranog hemoglobina (1A).
- Predlaže se izbor farmakoterapije prilagoditi potrebama i mogućnostima osobe oboljele od šećerne bolesti, uzimajući u obzir učinkovitost, komorbiditete, cijenu, utjecaj na tjelesnu masu i rizik hipoglikemije (2D).
- Predlaže se razmotriti uvođenje inzulinske terapije sa ili bez drugih lijekova u osoba s novodijagnosticiranom šećernom bolešću s visokim vrijednostima glikemije ili glikiranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub> ≥10%) (2D).
- Preporuča se, uslijed progresivne prirode bolesti, u konačnici razmotriti primjenu inzulina u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 kojene postižu ciljne vrijednosti glikiranog hemoglobina (1B)
- Predlaže se uvesti jednu ili dvije injekcije na dan bazalnog inzulina oboljelima koji ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom oralnih hipoglikemika u punoj dozi (2C)
- Predlaže se intenzivirati liječenje inzulinom, dodajući brzodjelujuće inzulinske analoge, oboljelima s urednom glikemijom natašte, ali s visokim vrijednostima glikiranog hemoglobina (2B)
- Predlaže se uvesti agoniste GLP-1 receptora u terapiju oboljelima koji imaju prekomjernu tjelesnu masu i ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom oralnih hipoglikemika u punoj dozi ili u kombinaciji s bazalnim inzulinom (2B)
- Predlaže se intenziviranje inzulinske terapije primjenom bazal-bolus sheme liječenja za oboljele koji ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom bazalnog inzulina, prandijalnog ili predmiješanog, odnosno bazal-oral liječenjem (2B)

U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 poseže se za farmakološkim liječenjem kad osnovni principi liječenja ne daju željene rezultate. Prilikom odabira lijekova, osim redukcije tjelesne mase i promjene životnih navika, prvi lijek izbora je metformin.(2-6) Nužno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ukoliko ne postoje kontraindikacije. Primjena metformina omogućava učinkovit i dugotrajan hipoglikemijski učinak uz vrlo nizak rizik razvoja hipoglikemije te povoljan utjecaj na tjelesnu masu neovisno o postojećem indeksu tjelesne mase.(10,100,264) Metformin, također, smanjuje rizik makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija.(10,265) Zbog navedenih prednosti, u osoba kod kojih se jave gastrointestinalne nuspojave usprkos postupnoj titraciji doze, valja razmotriti primjenu formulacije s produljenim oslobađanjem kako bi se poboljšala podnošljivost.(72-74)

U slučaju da je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi, potrebno je odabrati bilo koji drugi oralni ili ostali neinzulinski hipoglikemik u skladu s individualnim potrebama i sklonostima osoba sa šećernom bolesti.(2-6) Pri tome je važno uzeti u obzir učinak pojedinog lijeka na glikemiju u monoterapiji i sve ostale čimbenike koji utječu na uspješnost liječenja: rizik hipoglikemije, nuspojave, prisutnost drugih bolesti u pacijenta kao i cijenu.(15,100,266) Prema rezultatima kliničkih studija, učinkovitost oralnih i drugih neinzulinskih hipoglikemika na snižavanje glikemije je općenito snažna uz primjenu metformina, agonista GLP-1 receptora, derivata sulfonilureje i glinida te tiazolidindiona (očekivano smanjenje HbA1c: 1,0-1,5%); a nešto umjereniji učinak postiže se uz ostale neinzulinske hipoglikemike (smanjenje HbA1c: 0,5-1,0%) (Tablica 1.).(100,267) Međutim, navedeni učinak hipoglikemika u pojedinog pacijenta može biti promijenjen, a najčešće ovisi o početnim vrijednostima HbA1c.(3-6)

Ako se monoterapijomne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije nakon tri mjeseca primjene, sljedeći korak je dodavanje još jednog oralnog ili ostalog neinzulinskog hipoglikemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja.(3-6) Na taj način se, u prosjeku, može očekivati daljnje smanjenje HbA1c od približno 1%.(100,268) Ukoliko primjenom dvojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, treba prije svega razmotriti suradljivost pacijenta i pravilnu primjenu lijekova.(3-6) Potom je moguće zamijeniti neki od lijekova u terapijskoj shemi lijekom

drugog mehanizma djelovanja, odnosno dodati treći hipoglikemik ili inzulin.(3-6) Budući daje većina osoba sa šećernom bolesti tipa 2 preuhranjena ilipretila,primjena lijekova koji uzrokuju porast tjelesne masedodatno povećava kardiovaskularni rizik. Navedene lijekove je stoga potrebno izbjegavati.(3-6) Liječenje takvih pacijenata najčešće zahtijeva kombiniranu primjenu dva ili tri hipoglikemika kako bi se uspješno regulirala glikemija.(15) Pri tom je poželjno već na početku liječenja kombinirati lijekove s učinkom na smanjenje tjelesne mase, a dokazano najpovoljniji učinak imaju metformin, agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori.(100,140-143) Kombiniranu terapiju s tri oralna i ostala neinzulinska hipoglikemika potrebno je strogo nadzirati kako bi se na vrijeme uočile eventualne nuspojave i provjerila učinkovitost.(3-6) Općenito, povećanje broja lijekova povećava rizik nuspojava i interakcija, negativno utječe na suradljivost pacijenta i povećava cijenu liječenja.Suradljivost oboljelih izravno je povezana i s učestalošću doziranja tijekom dana.(269,270) Osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 koje uzimaju lijekove četiri puta dnevno ostvaruju znatno nižu razinu prosječne suradljivosti od onih koji uzimaju lijekove jedanput dnevno (50% prema 80%).(269) Idealna suradljivost u primjeni lijeka (definirana kao primjena bez propuštenih doza i pogrešnog doziranja) zabilježena je u samo 46% ispitanih osoba.(270) Primjerena suradljivost povezana je i s postignutim vrijednostima HbA1c na način da je opažena srednja razlika od 1,4% između skupine ispitanih s optimalnom i one s najlošijom suradljivošću.(270) Na posljedice loše suradljivosti oboljelih otpada čak 33-69 % bolničkih prijema uzrokovanih lijekovima.(271) Također, dokazano je kako oboljeli lošom suradljivošću imaju znatno veću smrtnost u odnosu na one s dobromsuradljivosti.(272,273)

U osoba kojima je prilikom postavljanja dijagnoze šećerne bolesti utvrđena visoka vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c  $\geq 9\%$ ) opravdano je razmotriti uvođenje dvojne terapije oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima.(3-6,274) Također, u onih osoba koje imaju izrazito visoke koncentracije glukoze u plazmi (npr.  $\geq 16$  mmol/L) ili HbA1c  $\geq 10\%$  uz izražene simptome hiperglikemije, opravdano je započeti liječenje inzulinom.(3-6,274)

Liječenje inzulinom uobičajeno se započinje niskim dozama (npr. 0,1-0,2 J kg/dan), iako je u stanjima izrazito visoke hiperglikemije i u pretilih osoba opravdano primijeniti i veće doze inzulina. Najpogodnije za oboljelog je uvođenje terapijske sheme s jednom injekcijom bazalnog inzulina dnevno uz zadržavanje metformina i/ili drugog hipoglikemika koji je prethodno bio korišten u liječenju (tzv. *bazal-oral shema*). Vrijeme primjene tada ovisi o dnevnom ritmu pacijenta i njegovom glikemijskom profilu.(3-6,275)

Ako uz bazalni inzulin nije postignuta dobra regulacija glikemije potrebno je intenzivirati terapiju, a u ovoj fazi postoji nekoliko mogućih opcija. Pri tome, uobičajeno, treba voditi računa o individualnim potrebama koje uključuju i zahtjeve poslovnog okruženja u radno aktivnoj populaciji (radno vrijeme, priroda posla, noćne smjene, neadekvatna i neredovita prehrana) te sklonostima pojedine osobe sa šećernom bolesti tipa 2. Jedna od mogućnosti je intenziviranje terapije dodavanjembrzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok kako bi se nadoknadila potreba za inzulinom i time korigirala postprandijalna hiperglikemija (npr.  $\geq 10$  mmol/L) i posljedična loša regulacija tijekom cijelog dana. Navedena shema, tzv. *bazal-plus*, može se dodati na postojeću bazal-oral shemu ili se brzodjelujući inzulin daje umjesto jednog od više oralnih hipoglikemika iz prethodne kombinacije. (3-6,276,277) O ovoj mogućnosti opravdano je razmišljati u osoba koje imaju urednu glikemiju natašte, ali ne postižu ciljne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> nakon tri mjeseca titracije doze bazalnog inzulina.(276) Ponekad povećanje doze bazalnog inzulina može dovesti do noćnih i/ili interprandijalnih hipoglikemija. Tada je, također, moguće prilagoditi dozu inzulina dodavanjem brzodjelujućeg inzulina prije najvećeg obroka uz istovremeno snižavanje doze bazalnog inzulina.(276)

Druga mogućnost intenziviranja terapije je primjena predmiješanih inzulina koji su mješavina brzodjelujućeg i srednjedugodjelujućeg inzulina. Primjenjuju se dva puta dnevno u dozi prema potrebama osobe sa šećernom bolesti. Njihova primjena je relativno jednostavna, ali ima ograničenu fleksibilnost za oboljele.(3-6)

Rezultati novijih kliničkih ispitivanja i njihove analize dali su dovoljno dokaza o mogućnosti primjene agonista GLP-1 receptora u kombinaciji s bazalnim inzulinom kao dodatnom opcijom u intenziviranju



terapije. Tim ispitivanjima potvrđeno je da kombinirana primjena agonista GLP-1 receptora i bazalnog inzulina omogućava jednaku ili bolju učinkovitost uz gubitak tjelesne mase i manje hipoglikemija u odnosu na intenziviranje terapije dodavanjem brzodjelujućeg inzulina. (278-283) Prema tome, u osoba u kojih nije postignuta dobra regulacija glikemije uz kombinaciju bazalnog inzulina i jednog ili više oralnih hipoglikemika (tzv. *basal-oral shema*), opravdano je intenzivirati terapiju dodavanjem agonista GLP-1 receptora ili brzodjelujućeg inzulina. Uvođenje agonista GLP-1 receptora posebno je vrijedna opcija u pretilih osoba ili onih koji iz određenog razloga ne mogu provoditi složenu shemu primjene više injekcija inzulina tijekom dana. (3-6)

Provedena su i dugotrajna klinička ispitivanja u kojima je bazalni inzulin primijenjen u fiksnoj kombinaciji s agonistom GLP-1 receptora. Time je potvrđeno da se primjenom brizgalice s višestrukim dozama jednom dnevno postiže dodatna regulacija glikemije u odnosu na pojedinačnu primjenu ovih dviju komponenti uz potvrđenu poboljšanu sigurnost. (284,285)

Nakon što se i dodavanjem agonista GLP-1 receptora ili jedne doze brzodjelujućeg inzulina uz bazalni inzulin ne postiže dobra regulacija glikemije, sljedeći korak je intenziviranje terapije primjenom tzv. *basal-bolus sheme*. (3-6) Bazalni inzulin se titrira prema glikemiji natašte, a bolusi brzodjelujućeg inzulina se uvode prije obroka, s tim da se doze titriraju prema vrijednostima glikemije prije sljedećeg obroka ili večernja doza prije spavanja. (286) Iako ova terapijska shema omogućava najprecizniju i fleksibilnu nadoknadu potreba za insulinom, složena je i teško se savladava posebice kad se radi o starijim osobama sa šećernom bolesti tipa 2. U ovom stadiju bolesti većina oboljelih ima značajnu inzulinsku rezistenciju, pa je otežano ili gotovo neprimjenjivo računanje potrebne doze inzulina prema količini ugljikohidrata u obroku kao u šećernoj bolesti tipa 1. (286) Zbog toga, ove osobe uglavnom trebaju veće doze inzulina, a posebice je to slučaj u pretilih osoba. U tom slučaju, u *basal-bolus* terapijsku shemu najčešće su se dodavali lijekovi iz skupine tiazolidindiona (pioglitazon) kako bi se poboljšala regulacija glikemije i smanjila potrebna doza inzulina. (288,289) Međutim, negativna posljedica ove kombinacije može biti dodatno povećanje tjelesne mase, zadržavanje tekućine i povećanje rizika zatajenja srca. Stoga, ako se navedena kombinacija koristi u ovoj fazi

šećerne bolesti tipa 2, potrebno je primjenjivati niske doze pioglitazona i redovito pratiti oboljelog.(288,289)

Nova mogućnost pojavila se dostupnošću SGLT-2 inhibitora u liječenju. Tako dodavanje SGLT-2 inhibitora u *bazal-bolus* terapijsku shemu uspješno poboljšava regulaciju glikemije i smanjuje potrebnu dozu inzulina uz dokazanoveću sigurnost.(289) Koncentrirani inzulini, koji su također novije dostupni pripravci, mogu biti jedno od rješenja u osoba koji trebaju izlazito visoke doze inzulina u liječenju.(290,291)

Usprkos svemu navedenom, individualni pristup predstavlja zlatni standard u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Ciljeve liječenja i odabir medikamentozne terapije treba prilagoditi pojedincu, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne komplikacije i cijenu lijekova. Ranim otkrivanjem i pravovremenim liječenjem šećerne bolesti moguće je izbjeći ili odgoditi razvitak kroničnih komplikacija i poboljšati kvalitetu života osobe sa šećernom bolesti tipa 2.

## LITERATURA

1. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izveštje za 2013. godinu: Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac; 2012. Dostupno na: [www.idb.hr/CDN\\_2013.pdf](http://www.idb.hr/CDN_2013.pdf)
2. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. MEDIX 2011;17(Suppl 2):8–34.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364–1379.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012;55:1577–1596.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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 Jan;38(1):140-9.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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. Diabetologia. 2015 Mar;58(3):429-42.
7. Atkins, D., et al., Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. BMC Health Serv Res, 2005. 5(1): p. 25.
8. Swiglo, B.A., et al., A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(3): p. 666-73.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405–412.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–853.
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–1589.
12. IDF Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012. Dostupno na: [www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf).
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–2559.
14. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC i sur. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. Diabetes 2009;58:2642–8.
15. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154: 554–559.
16. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al.; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. Int J Clin Pract 2009;63:1421–1425.
17. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. JAMA 2011;305:1350–1351
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–2572.
19. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288–2298. Erratum 52:2470.
20. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141: 421–431.
21. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). BMJ 1998; 316: 823–828.
22. Heller SR, Choudhary P, Davies C, et al.; UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50(6):1140-7. 17.

23. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al.; DAR- TS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005;22(6):749-55.
24. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297(1):E194-201.
25. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72.
26. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
27. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29(1):32–7.
28. Haffner SJ, Cassells H: Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003, 115(Suppl 8A):6S-11S.
29. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et.al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87.
30. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetes therapies to treat type 2 diabetes, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
31. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299: 2543–2549.
32. Wu C, Okar DA, Kang J, Lange AJ. Reduction of hepatic glucose production as a therapeutic target in the treatment of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005;5(1):51-59.
33. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med* 2004;52(6):375 - 378.
34. Edgerton DS, Ramnanan CJ, Grueter CA, Johnson KM, Lautz M, Neal DW, et al. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. *Diabetes* 2009;58(12):2766 - 2775.
35. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, Everett CA, Stettler KM, Neal DW, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest* 2006;116(2):521 - 527.
36. Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD, et al., *Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice*, Springer 2014
37. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Insulin secretion in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes--role of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(4):413-424.
38. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2010;10(3):184-191.
39. Hellman B. Pulsatility of insulin release--a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009;114(4):193-205.
40. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2:S151 - 156.
41. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(3):206 - 210.
42. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2009;49 Suppl 1:S10-5.
43. Hanley A, Wagenknecht L, Norris J, Bryer - Ash M, Chen Y, Anderson A, et al. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study ( IRAS ) Family Study. *Diabetologia* 2009;52:2079 - 2086.
44. Spellman CW. Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *J Am Osteopath Assoc*;110(3 Suppl 2):S2-7.
45. Shah, P., Vella, A., Basu, A., Basu, R., Schwenk, W. and Rizza, R. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4053–4059.
46. Rohrer, S., Menge, B., Grüber, L., Deacon, C., Schmidt, W., Veldhuis, J. et al. Impaired crosstalk between pulsatile insulin and glucagon secretion in prediabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E791–E795.
47. Hellman, B. and Grapengiesser, E. Glucose-induced inhibition of insulin secretion. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 210: 479–488.
48. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297:127-136.
49. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153-165.

50. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3575-3581.
51. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717-3723.
52. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(1):C14–C21.
53. Wright EM. Renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280(1):F10–F18.
54. 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(1):e27–e30.
55. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005;54(12):3427–3434.
56. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136-42.
57. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574–579.
58. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221–228.
59. Ferner RE, Rawlins MD, Alberti KGMM. Impaired B-cell responses improve when fasting blood glucose concentrate is reduced in non-insulin-dependent diabetes. *Quat J Med* 1988;250:137-46.
60. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103:491-7.
61. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11(suppl 1):S57-S62.
62. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;:CD002966.
63. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483-90.
64. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
65. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA<sub>1c</sub> over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:955-61.
66. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1637-45.
67. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-43.
68. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes* 2008;32:61-72.
69. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:128-33.
70. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006;20:395-401.
71. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998;6:89-131.
72. Howlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004;4:273-7.
73. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565-72.
74. Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. Tolerability of prolonged- release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007;7:225-8.
75. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database SystRev* 2006 Jan 25;(1):CD002967.

76. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:925-8.
77. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001;18:483-8.
78. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med* 2007;24:494-7.
79. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24:1160-3.
80. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–1437.
81. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380–c383.
82. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:412–418.
83. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013;47:1488–1497.
84. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes [CG87]. London, NICE, 2009.
85. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–1118.
86. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
87. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012;55:2929–2937.
88. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916–922.
89. Balaji V, Seshiah V, Ashtalakshmi G, Ramanan SG, Janarthanakani M. A retrospective study on finding correlation of pioglitazone and incidences of bladder cancer in the Indian population. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18: 425–427.
90. Kuo HW, Tiao MM, Ho SC, Yang CY. Pioglitazone use and the risk of bladder cancer. *Kaoh- siung J Med Sci* 2014;30:94–97.
91. Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:254–259.
92. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association, *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811– 826
93. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. et al. An Endocrine Perspective of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(5):211-25.
94. Takei Y. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:79-80.
95. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015;240(6):809-820.
96. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):769-75.
97. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(Issue 4)CD005061. DOI: 10.1002/14651858.CD005061. pub2.
98. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2699–2716.
99. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et. al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013 May;56(5):973-84.
100. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011 3;154:602-13.

101. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–2443.
102. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–2248.
103. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
104. Schramm TK, Gislason GH, Vaag H, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900–1908.
105. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–936.
106. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672–1678.
107. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2013 Jul;10(4):302-14.
108. Gallwitz B, Haupt A, Kraus P, et al. Changes in body composition after 9 months of treatment with exenatide twice daily versus glimepiride: comment letter on Jendle et al. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 1127–1128.
109. Marques MD, Santos RD, Parga JR, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010; 209: 481–486.
110. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28: 850–856.
111. Smith SA, Porter LE, Biswas N, et al. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6048–6053.
112. Røder ME, Porte D Jr, Schwartz RS, et al. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 604–608.
113. Alsema M, Dekker JM, Nijpels G, et al. Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 860–865.
114. Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB, et al. Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Cardiology* 2007; 110: 106–111.
115. Gribble FM and Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875–881.
116. Schotborgh CE and Wilde AA. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 73–80.
117. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Sep;14(9):803-9.
118. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jan;30(1):11-22.
119. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D.* 2006;7(6):331-7.
120. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-b: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093–2099
121. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696–1705.
122. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7–18.
123. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2): CD006739.
124. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, and Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e1369.

125. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:762–767.
126. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224–35.
127. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–76.
128. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
129. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579–1588.
130. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al., TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42.
131. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.
132. White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:668–673.
133. Holst, J., Christensen, M., Lund, A., de Heier, J., Svendsen, B., Kielgast, U. et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(Suppl. 1): 89–94.
134. Fehse, F., Trautmann, M., Holst, J., Halseth, A., Nanayakkara, N., Nielsen, L. et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5991–5997.
135. Degen, K., Juhl, C., Sturis, J., Jakobsen, G., Brock, B., Chandramouli, V. et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187–1194.
136. Becker, R., Stechl, J., Mshid, J. and Kapitza, C. Lixisenatide resensitizes the insulin-secretory response to intravenous glucose challenge in people with type 2 diabetes – a study in both people with type 2 diabetes and healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 793–800.
137. Fineman, M., Cirincione, B., Maggs, D. and Diamant, M. GLP-1 based therapies: different effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 675–688.
138. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:23–65.
139. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Jun;6(3):109–34.
140. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Feb;6(1):19–28.
141. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194–206.
142. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010;86:44–57.
143. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, and Waugh NR, “Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis,” *BMC Endocrine Disorders* 2010; 10:20.
144. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, et al ; ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015 May;169(5):631–638.e7.
145. Pfeffer MA, Diaz R, Lewis EF, et al. The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome—The Results of ELIXA, American Diabetes Association 2015 Scientific Sessions; June 8, 2015; Boston, Massachusetts. Session 3-CT-SY28.
146. Monami, M., Dicembrini, I., Nardini, C., Fiordelli, I. and Mannucci, E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 269–275.
147. Li, L., Shen, J., Bala, M., Busse, J., Ebrahim, S., Vandvik, P. et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348: g2366.



148. Egan, A., Blind, E., Dunder, K., de Graeff, P., Hummer, B., Bourcier, T. et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794–797.
149. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272–1277.
150. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
151. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G: A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012, 44:375–393.
152. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012, 2(5):e001007.
153. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–274.
154. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013 Dec 17;13:58.
155. Zinman B1, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]
156. Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30:1759–1768.
157. FDA briefing document. Invokana (canagliflozin) tablets. [NDA 204042], U.S. Food and Drug Administration, 2013
158. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35:391–404.
159. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Jun 15. pii: dc150843. [Epub ahead of print]
160. St Hilare R, Costello H, et al. Prescriber beware: report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contraindication. *The American Journal of Emergency Medicine* 2015, 33(4):604.e3-604.e4.
161. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638-42. doi: 10.2337/dc15-1380.
162. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2849-52.
163. HALMED. Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 (10.07.2015.). Dostupno na: <http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2015&id=1375&p=2>
164. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. Issued: May 2009 last modified: December 2014. Dostupno na: [guidance.nice.org.uk/cg87](http://guidance.nice.org.uk/cg87).
165. Gornik I, Rahelić D, Husedžinović I, et al. Smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije u odraslih hospitaliziranih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:315–323.
166. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305–1310
167. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003; 289:2254–2264.
168. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Standefer JC. “Normal” insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems? *Diabetes Care* 1980; 3: 270 – 273.
169. Hildebrandt P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin-dependent diabetic patients. Influence of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors. *Dan Med Bull* 1991; 38: 337–346.
170. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994; 37: 377–380.
171. Hildebrandt P. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand Suppl* 1991; 603: 41–45.
172. Jaouan PG, Linde B. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 986–991.
173. Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 749 – 758.

174. McAulay V, Frier BM. Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1141–1156.
175. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 5–19.
176. Edelman SV, Bode BW, Bailey TS et al. Insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes safely improved glycemic control using a simple insulin dosing regimen. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 627–633.
177. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000; 37: 41–46.
178. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999; 354: 1604–7.
179. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and Ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142–8.
180. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(4):377–93.
181. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:648–59.
182. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(Suppl 5):1–5.
183. Hompesch M, Ocheltree SM, Wondmagegnehu ET et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro protamine suspension compared with insulin glargine and insulin detemir in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2679–2687.
184. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080–6.
185. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(11):1020–7.
186. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631–6.
187. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:772–9.
188. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycaemia risk with insulin glargine: A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:950–5.
189. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005613.
190. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2008;25:924–32.
191. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
192. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 U.mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U.mL<sup>-1</sup>. *Diabetes Care*. 2015;38:637-643.
193. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:254-260.
194. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:261-267.
195. Jeandidier N, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml: efficacy and safety of flexible vs fixed dosing intervals in people with type 2 diabetes mellitus [abstract 961]. *Diabetologia*. 2014;57(suppl 1):S393-S394.
196. Yale J-F, Aroda VR, Charbonnel B, et al. Older people with type 2 diabetes: glycemic control and hypoglycemia risk with new insulin glargine 300 U/ml [abstract 991P]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A252.
197. Wang H, Zhang Q, Frois C, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a network meta-analysis (NMA) [abstract 99OR]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A26.

198. Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, Meuhlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755–2762.
199. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemann M et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–3243.
200. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):386-94.
201. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T; On behalf of the EDITION JP 2 Study Group. Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 2 diabetes mellitus receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs (EDITION JP 2) [abstract 976]. *Diabetologia*. 2014;57(suppl 1):S401.
202. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Hirose T; On behalf of the EDITION JP 2 study group. New insulin glargine 300 U/mL provides sustained glycemic control and reduced hypoglycemia over 12 months compared with glargine 100 U/ mL in Japanese people with T2DM managed with basal insulin plus OAD(s) (EDITION JP 2) [abstract 98OR]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A26.
203. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Apr 2. doi: 10.1111/dom.12472. [Epub ahead of print].
204. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Less nocturnal hypoglycaemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: 1-year results in people with type 2 diabetes using basal insulin and OADs (EDITION 2) [abstract 946]. *Diabetologia*. 2014;57(suppl 1):S387.
205. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes [published online April 30, 2015]. *Diabetes Obes Metab*. doi:10.1111/ dom.12485.
206. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, et al. Glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. glargine 100 U/mL (Gla-100) in type 2 diabetes (T2DM) in a patient-level meta-analysis of 1-yr phase 3a EDITION studies [abstract 1030P]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A264.
207. Rosenstock J, Zhang Q, Gerrits C, Liao L, Chew P. Is hypoglycemia a modifiable patient risk in type 2 diabetes? A pooled analysis of insulin glargine 300U/mL (Gla-300) vs. 100U/ mL (Gla-100) trials [abstract 423P]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A110.
208. Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:290-299.
209. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, Endahl LA, Draeger E, Zdravkovic M, Pieber TR. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005;28:1107-1112.
210. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab* 2005;31(4 Pt 2):4S7-4S24.
211. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56–64.
212. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddeke H-J. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 418–27.
213. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 2005; 31: 7–13.
214. Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–74.

215. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Martinez Ravn G, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28: 1569–81.
216. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Bang Pedersen C. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30: 1976–87.
217. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–16.
218. King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 69–71.
219. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012;29:2104–14.
220. Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM. Multi-hexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetes* 2011;60(Suppl 1): LB12 (Abstract 42-LB).
221. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:944–50.
222. Coester H-V, Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Segel S, Lassota N. Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec. *Diabetologia* 2012;55:S373.
223. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H, et al. Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:859–64.
224. Chantal Mathieu, Priscilla Hollander, Bresta Miranda-Palma, John Cooper, Edward Franek, David Russell-Jones, Jens Larsen, Søren Can Tamer, and Stephen C. Bain, on behalf of the NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators, Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Mar;98(3):1154-62.
225. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858–864.
226. Korsatko S, Deller S, Mader JK, Glettler K, Koehler G, Treiber G, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2014;31:47–53. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-013-0138-0>.
227. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, Højbjerg M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig* 2014;34:127–33.
228. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Böttcher SG, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175–83. <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0113-2>.
229. Thalange N, Deeb L, Iovota V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:S395.
230. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464–2471.
231. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):605–612.
232. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1498–1507.
233. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536–2542.

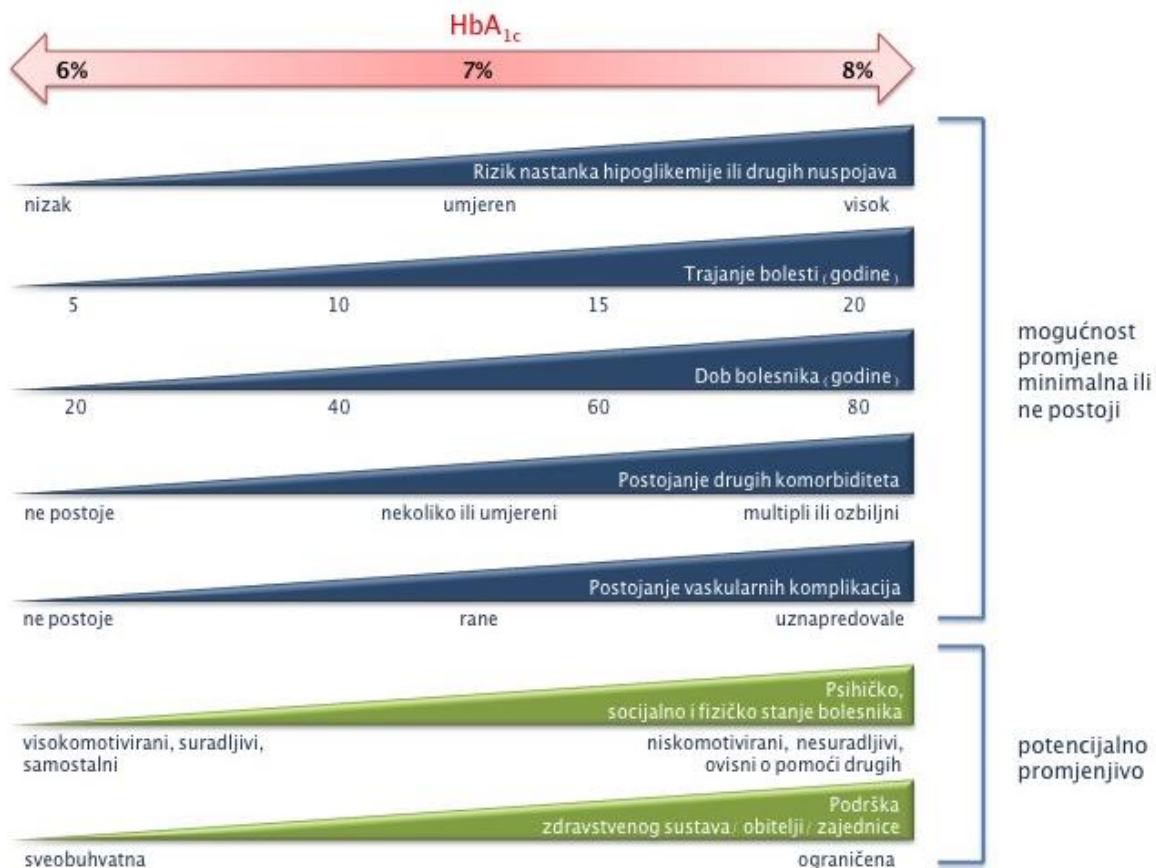
234. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):175–184.
235. Jacobsen LV, Søgaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:399–403.
236. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997;20:1612–1614.
237. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:23–29.
238. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al.; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260–265.
239. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH; lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26:2034–2044.
240. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily premixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:374–381.
241. Kazda C, Huélstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications* 2006;20:145–152.
242. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357: 1716–1730.
243. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 2007; 29:2349–2364.
244. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1007–1013.
245. Kann PH, Wascher T, Zackova V, et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:527–532.
246. Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:448–455.
247. Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2887–2894.
248. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254–259.
249. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011;34:510–517.
250. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32: 381–386.
251. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511–1513.
252. Mosenson O, Raz I. Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patients in primary care: basal-bolus regimen versus premix insulin analogs: when and for whom? *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2:S212-8.
253. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2014;5:255–65.
254. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):669–674.
255. Liebl A, Davidson J, Mersebach H, Dykiel P, Tack CJ, Heise T. A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proof-of-concept trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1328–1336.

256. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):826–832.
257. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014;37:2084–90.
258. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Muñoz-Torres M, et al. Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2012;167:287–94.
259. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254-2264.
260. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2013;19:526-535.
261. United Kingdom hypoglycaemia study group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140-1147.
262. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410-1418.
263. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
264. Bousageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9:e1001204.
265. Roumie Cl, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157:601-610.
266. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND, et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:1560–1568.
267. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–399.
268. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al.; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672–679.
269. Claxton AJ, Cramer J, Pierce CA systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
270. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice *Diabetes Metab*. 2003;29:79-81.
271. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
272. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:48.
273. Sokol MC, Mcguigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-30.
274. Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabetes Management* 2011;1:175–189.
275. Garber AJ. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl. 5):10–13.
276. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020–1027.
277. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlainic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395–403.
278. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2228-34.

279. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:2763–2773.
280. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154: 103–112.
281. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15: 485–502.
282. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basalinsulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014 Nov-Dec;28(6):880-6.
283. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 827–832.
284. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators, Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes; *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):885-893.
285. Buse JB1, Vilsbøll T2, Thurman J3, Blevins TC4, Langbakke IH5, Bøttcher SG5, Rodbard HW6; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators, Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira); *Diabetes Care*. 2014;(37):2926-33.
286. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395–403.
287. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163–2171.
288. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:505–510.
289. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815–1823.
290. Davidson MB, Navar MD, Echeverry D, Duran P. U-500 regular insulin: clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:281–283.
291. Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Mar;9(2):316-9.

**Slika 1.** Shematski prikaz procjene terapijskih ciljeva u regulaciji glikemije

**Figure 1.** Schematic presentation of the therapeutic targets estimate for the glycemia control



Čimbenici koji utječu na određivanje ciljnih vrijednosti u regulaciji glikemije. Optimalna procjena terapijskih ciljeva kreće se unutar prikazanog raspona HbA<sub>1c</sub>, a liječnik pri tome treba uzeti u obzir čimbenike vezane uz oboljelu osobu i samu bolest. Kada je moguće, odluke treba donijeti u suradnji s oboljelim, sukladno njegovim sklonostima, stavovima i potrebama.

Na temelju izvorne slike: Ismail-Beigi et al. (14).

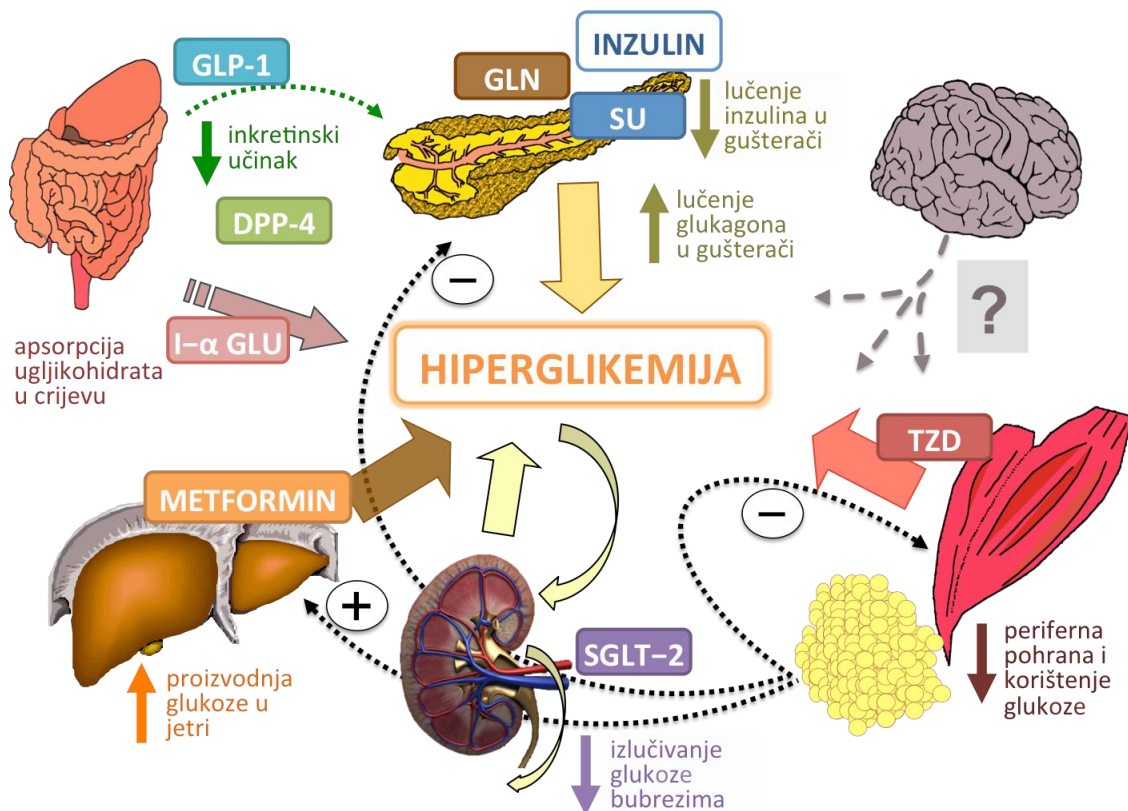
*Factors affecting the determination of the target values in the regulation of blood glucose. Optimal estimation of therapeutic targets is within the range of HbA<sub>1c</sub> presented, and wherein the doctor has to take into account factors related to the patient and the disease itself. Where possible, decisions should be made in cooperation with the patient, according to his preferences, attitudes and needs.*

Based on the original image: Ismail-Beigi et al. (14).



**Slika 2.** Shematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova (farmakoterapijskih skupina)

**Figure 2.** Schematic presentation of pathophysiological disturbances in type 2 diabetes mellitus and actions of certain types of drugs (pharmacotherapeutic group)



SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; I-α-GLU: inhibitori α-glukozidaze; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2;

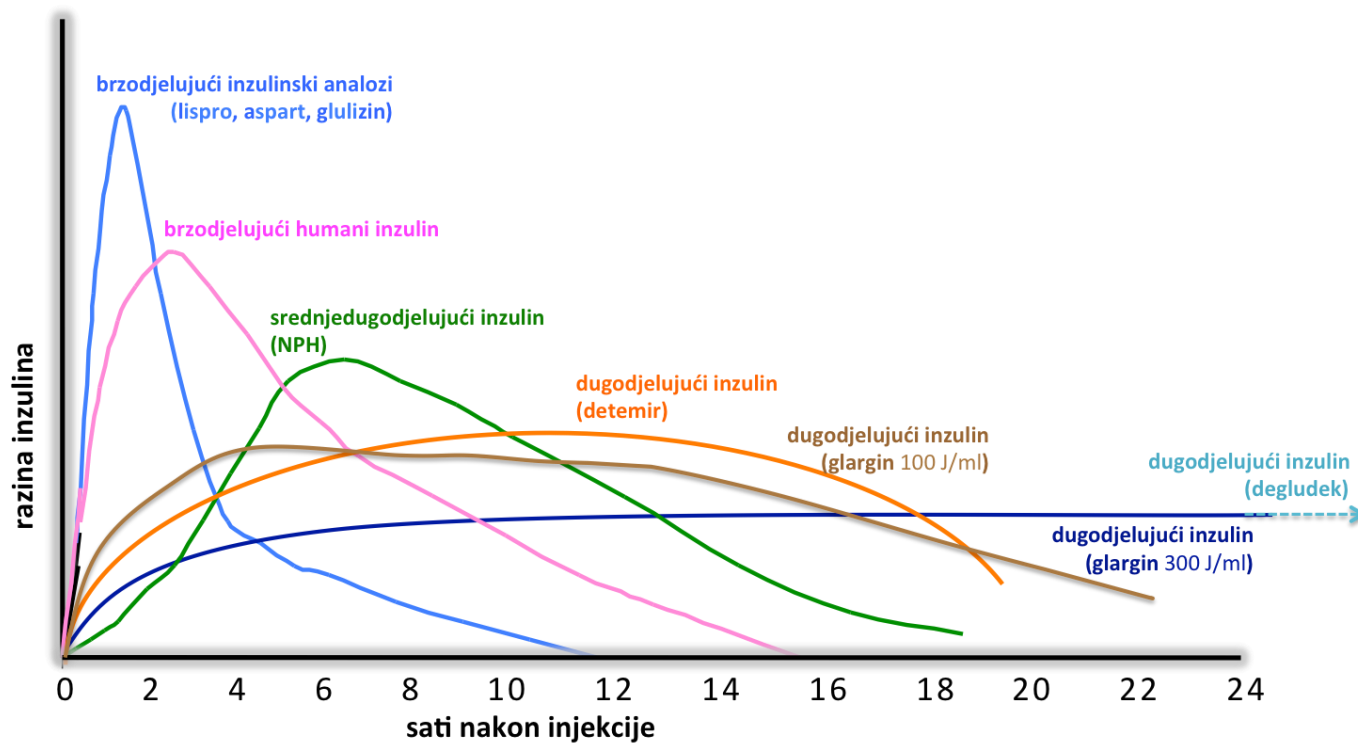
Prilagođeno na temelju izvorne slike: Inzucchi SE, Sherwin RS u Cecil Medicine 2011.

SU: sulfonyleurea; GLN: glinides; TZD: thiazolidinediones; DPP-4: dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors; I-α-GLU: α-glucosidase inhibitors; GLP-1: GLP-1 receptor agonists; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors;

Adapted based on the original image: Inzucchi SE, Sherwin RS in Cecil Medicine 2011.

**Slika 3.** Karakterističan profil aktivnosti pojedinih inzulina

**Figure 3.** A typical activity profile of a particular insulin

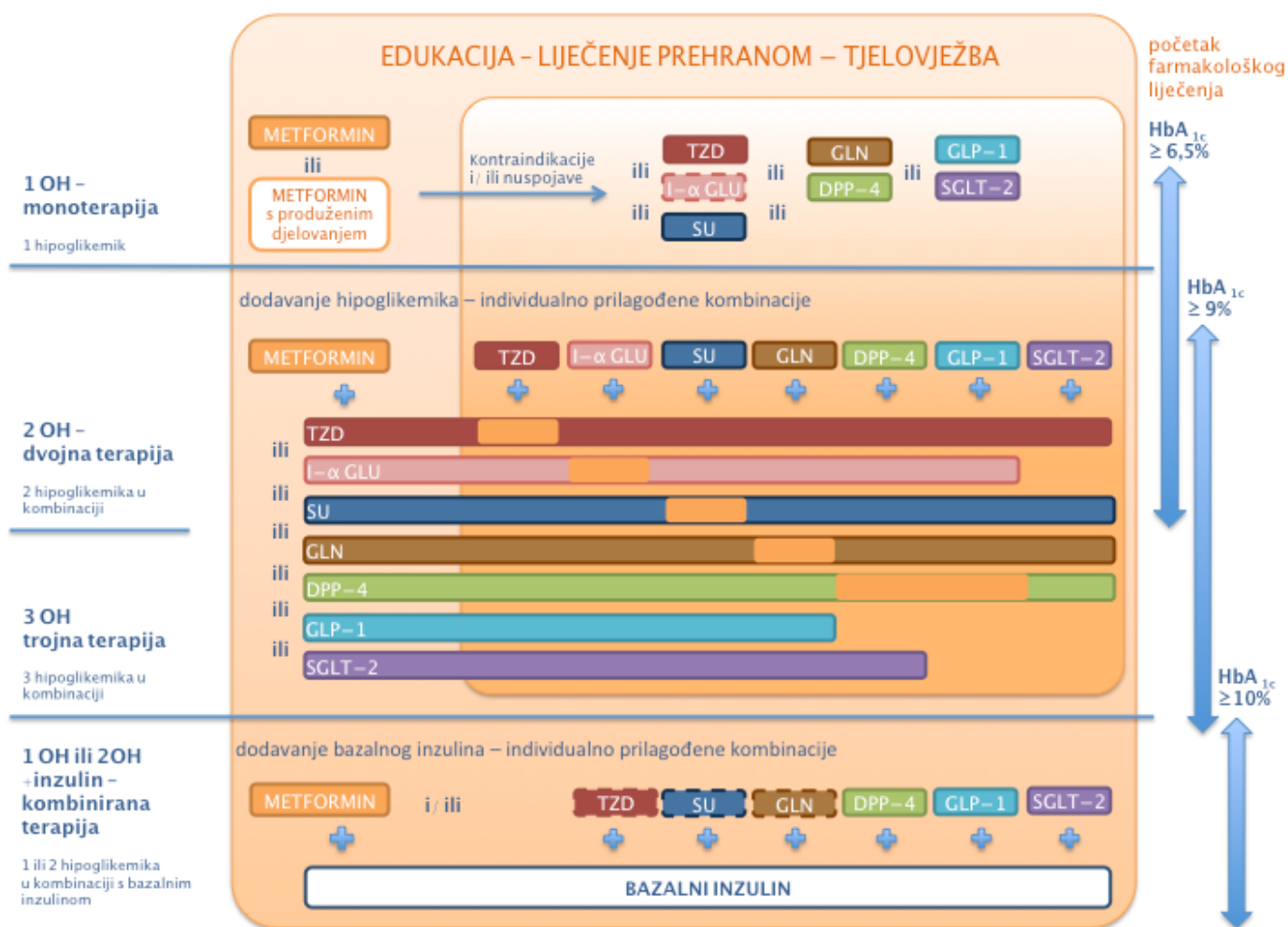


Prilagođeno prema izvornoj slici: Inzucchi SE, et al., 2015. (5,6)

Adapted based on the original image: Inzucchi SE, et al., 2015. (5,6)

**Slika 4.** Shematski prikaz farmakološkog pristupa u liječenju šećerne bolesti tipa 2

**Figure 4.** Schematic presentation of a pharmacological approach to the type 2 diabetes management



SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; I-α-GLU: inhibitori α-glukozidaze; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2.

Redosljed navedenih skupina lijekova ne označava bilo kakvu specifičnu prednost, nego odgovara redosljedu opisa terapijskih skupina u tekstu. Uobičajeni slijed intenziviranja terapije ide od vrha prema donjem dijelu sheme, iako u određenim situacijama objašnjenim u tekstu može biti promijenjen. Kod prikaza kombinacija skupina lijekova i dodavanja lijekova u terapijskoj shemi vertikalni slijed ukazuje na mogućnost međusobnog kombiniranja (dokazan povoljan terapijski učinak u kombinaciji), a izostanak kontinuiteta ukazuje na suprotno. Za terapijske skupine koje su na određenim mjestima prikazane s isprekidanim obrubom ne postoji dovoljno dokaza i/ili postoje određeni rizici za primjenu u prikazanoj terapijskoj shemi. Predlaže se u novodijagnosticiranih osoba sa šećernom bolešću uzeti u obzir početne vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) kao oslonac u odabiru intenziteta farmakoterapije. Vremenski period od 3 mjeseca predstavlja granični interval za odluku o intenziviranju

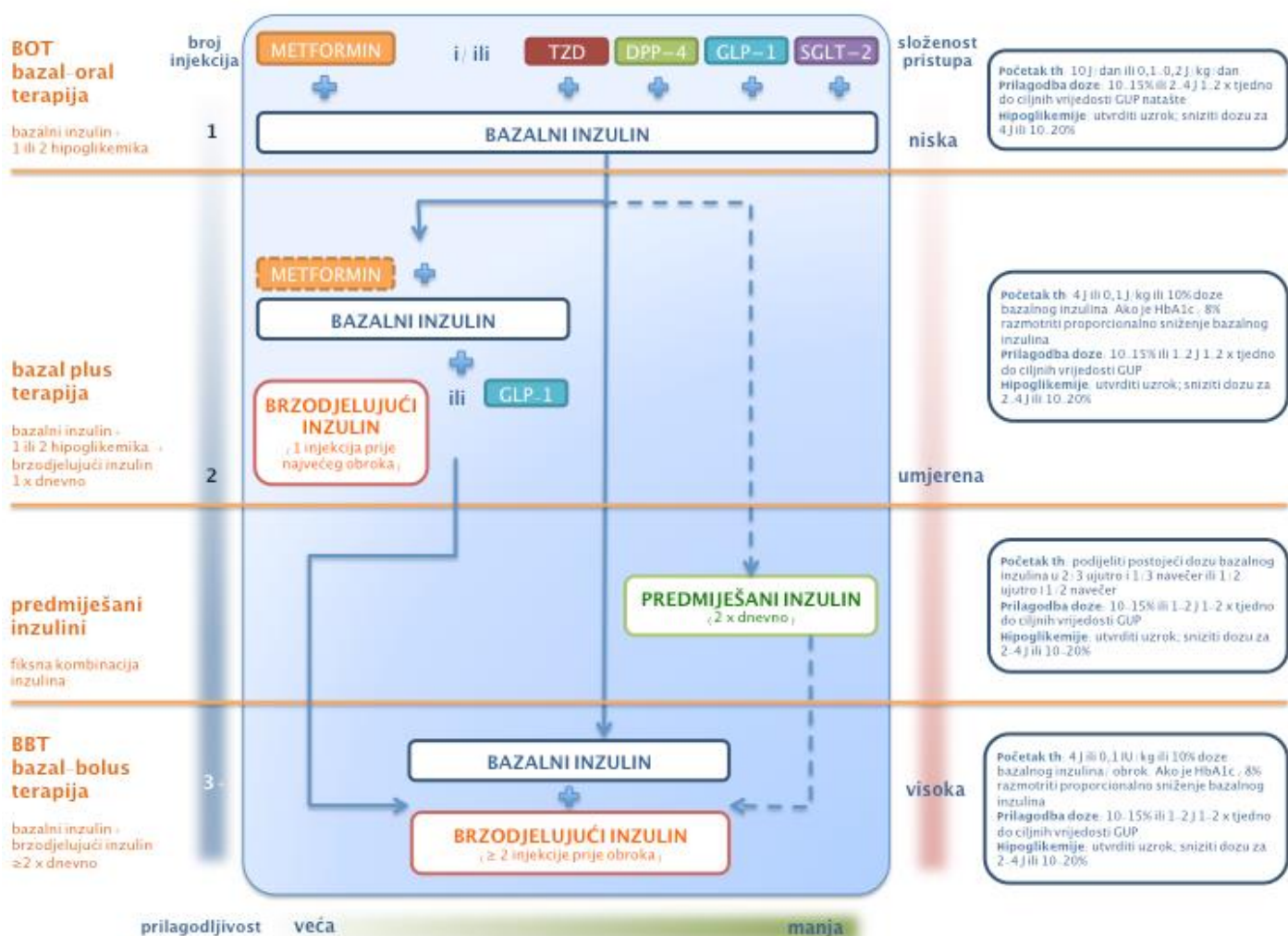
liječenja. Odabir lijekova za pojedinog oboljelog treba uskladiti s njegovim individualnim karakteristikama i sklonostima s ciljem postizanja dobre regulacije glikemije uz prihvatljiv i minimalan rizik razvoja nuspojava, posebice hipoglikemija.

*SU: sulfonylurea; GLN: glinides; TZD: thiazolidinediones; DPP-4: dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors; I- $\alpha$ -GLU:  $\alpha$ -glucosidase inhibitors; GLP-1: GLP-1 receptor agonists; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors;*

*The order of listed class of medicines does not indicate any specific priority, but corresponds to the order in the text describing the therapeutic groups. The usual sequence of intensifying therapy goes from the top to the bottom of the scheme, although in certain situations, as explained in the text, can be changed. When displaying a therapeutic combinations and the addition of drugs in the therapeutic scheme vertical sequence indicates the possibility of mutual combination (proven beneficial therapeutic effect in combination), and the lack of continuity indicates the opposite. For therapeutic groups shown with dotted border in certain places there is insufficient evidence and / or there are some risks for use in your therapeutic scheme. It is suggested in newly diagnosed patients to consider the initial value of glycated hemoglobin (HbA1c) as a threshold for the pharmacotherapy intensity. The time period of 3 months is the limit interval for a decision on intensifying treatment. The choice of medicine for the individual patient should be aligned with their individual characteristics and preferences in order to achieve good glycemic control with acceptable and minimal risk of side effects, especially hypoglycemia.*

**Slika 5.** Shematski prikaz osnovnih principa u liječenju inzulinom kod šećerne bolesti tipa 2

**Figure 5.** Schematic presentation of the basic principles for insulin treatment strategy in type 2 diabetes



TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2:

inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2.

Redoslijed navedenih skupina lijekova ne označava bilo kakvu specifičnu prednost, nego odgovara redosljedu opisa terapijskih skupina u tekstu. Uobičajeni slijed intenziviranja terapije ide od vrha prema donjem dijelu te je dodatno naglašen strelicama. U određenim situacijama objašnjenim u tekstu redoslijed može biti promijenjen. Orijentacija o broju dnevnih injekcija inzulina naznačena je plavom trakom s lijeve strane koja s intenziviranjem terapije postaje tamnija. Veća ili manja mogućnost prilagodbe terapijske sheme od strane oboljelog prikazana je zelenom trakom u dnu sheme. Manja mogućnost prilagodbe naznačena je intenzivnijom bojom. Složenost terapijskog pristupa i potrebna suradljivost osobe sa šećernom bolešću naznačena je crvenom trakom s desne strane. Metformin prikazan s isprekidanim obrubom na određenom mjestu znači da umjesto njega i/ili zajedno s njim u kombinaciji može biti i neki lijek iz druge skupine koji oboljelom bolje odgovara.

*TZD: thiazolidinediones; DPP-4: dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors; GLP-1: GLP-1 receptor agonists; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.*

*The order of listed class of medicines does not indicate any specific priority, but corresponds to the order in the text describing the therapeutic groups. The usual sequence of intensifying therapy goes from the top to the bottom of the scheme and is further accentuated by the arrow. In certain situations, as explained in the text, usual sequence can be changed. Orientation by daily injections of insulin is indicated by a blue bar on the left that with the intensification of therapy becomes darker. Greater or lesser ability to customize the patient therapeutic scheme is given in a green band at the bottom of the scheme. Less ability to adapt is indicated with intense color. The complexity of the therapeutic approach and required patient compliance is indicated by a red stripe on the right. Metformin shown with a dashed border in a particular place means that instead of it and / or along with it a drug from another therapeutic group that better fits to the diabetic patient can be combined with it.*

**Tablica 1.** Prikaz osnovnih karakteristika lijekova za liječenje šećerne bolesti – oralni hipoglikemici

**Table 1.** Summary of the main characteristics for the drugs used in diabetes - oral hypoglycemics

skupina	djelatna tvar	primarni fiziološki učinak	učinkovitost (HbA1c)	rizik hipoglikemije	utjecaj na tjelesnu masu	primjena kod oštećene bubrežne funkcije	primjena kod oštećene jetrene funkcije	cijena
<b>BIGVANIDI</b>	metformin	smanjenje proizvodnje glukoze u jetri	<b>snažna</b>	<b>nizak</b>	neutralan/ <b>gubitak</b>	prilagodba doze - stadij 3a	kontraindikacija	<b>niska</b>
<b>DERIVATI SULFONILUREJE</b>	glibenklamid	stimulacija lučenja inzulina	<b>snažna</b>	umjeren	povećanje	kontraindikacija - stadij 3b	teško oštećenje - kontraindikacija	<b>niska</b>
	gliklazid							
	glimepirid			umjeren/ nizak	povećanje/ neutralan	<b>nije potrebna prilagodba doze</b>		
	glikvidon							
<b>INHIBITORI <math>\alpha</math> - GLUKOZIDAZE</b>	akarboza	usporavanje razgradnje i apsorpcije UH	umjerena	<b>nizak</b>	neutralan	kontraindikacija - stadij 3b	teško oštećenje - kontraindikacija	<b>niska</b>
<b>TIAZILIDINDIONI</b>	pioglitazon	poboljšanje inzulinske osjetljivosti	<b>snažna</b>	<b>nizak</b>	povećanje	prilagodba doze - stadij 3b	kontraindikacija	<b>niska</b>
<b>GLINIDI</b>	repaglinid	stimulacija lučenja inzulina	<b>snažna</b> (postprandijalna)	umjeren	povećanje	kontraindikacija - stadij 5	teško oštećenje - kontraindikacija	<b>niska</b>
	nateglinid							
<b>Agonisti GLP-1 receptora</b>	eksenatid	stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukozi); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukozi); usporeno pražnjenje želuca; osjećaj sitosti	(postprandijalna)	<b>nizak</b>	<b>gubitak</b>	kontraindikacija - stadij 3b	<b>nije potrebna prilagodba doze</b>	visoka
	eksenatid prod. djelovanje		<b>snažna</b>					
	liraglutid		<b>snažna</b>					
	liksisenatid		(postprandijalna)					
	albiglutid		<b>snažna</b>					
	dulaglutid		<b>snažna</b>					
<b>DPP-4 inhibitori</b>	sitagliptin	stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukozi); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukozi)	umjerena	<b>nizak</b>	neutralan	prilagodba doze - stadij 3b	<b>nije potrebna prilagodba doze</b>	umjerena
	vildagliptin					prilagodba doze - stadij 3b	kontraindikacija	
	saksagliptin					prilagodba doze - stadij 3a	<b>nije potrebna prilagodba doze</b>	
	linagliptin					<b>nije potrebna prilagodba doze</b>	<b>nije potrebna prilagodba doze</b>	
	alogliptin					prilagodba doze - stadij 3b	teško oštećenje - kontraindikacija	
	<b>SGLT-2 inhibitori</b>					kanagliflozin	smanjenje reapsorpcije glukoze u bubrezima; povećanje glukozurije	
dapagliflozin		kontraindikacija - stadij 3a	teško oštećenje - prilagodba doze					
empagliflozin		prilagodba doze - stadij 3a	teško oštećenje - kontraindikacija					

Naglašeni tekst označava prednost pojedinog lijeka ili skupine.

GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; eksenatid prod djel: eksenatid s produženim djelovanjem; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4;

SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2.

Oštećenje bubrežne funkcije: **stadij 3a** – eGFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; **stadij 3b** – eGFR 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; **stadij 4** – eGFR 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;

**stadij 5** (zatajenje) – eGFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (eGFR, eng. *estimated glomerular filtration rate* = procijenjena stopa glomerularne filtracije).

Izvor: Sažetak opisa svojstava lijeka.

*Highlighted text indicates the advantage of a particular drug or group.*

*GLP-1: GLP-1 receptor agonists; eksenatid prod djel: exenatide extended release, DPP-4: dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*

*Chronic kidney disease: **stage 3a** – eGFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; **stage 3b** – eGFR 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; **stage 4** – eGFR 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;*

***stage 5** (kidney failure) – eGFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (eGFR, eng. *estimated glomerular filtration rate*).*

*Source: Summary of product characteristics*