

Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2

Slaven Kokić

KBC Split, Regionalni centar za dijabetes

SAŽETAK Dijabetes tipa 2 jedna je od najčešćih bolesti suvremenog čovječanstva. To naizgled blago oboljenje, često s oskudnom simptomatologijom, vrlo lako se previdi te često ostaje neprepoznato i neliječeno. Povezano je s velikom učestalošću i preranom pojavom makrovaskularnih bolesti. Stoga je od velike važnosti što je god moguće ranije postaviti dijagnozu bolesti i odmah započeti liječenje. Ukoliko se bolest dijagnosticira u vrijeme predijabetesa, uspjesi terapije daleko su veći. U terapiji su poželjne sve logične kombinacije, kako bi se djelovalo istovremeno na sve komponente oštećenog metabolizma u dijabetesu tipa 2: oštećeno lučenje inzulina, pojačanu perifernu inzulinsku rezistenciju i povećanu proizvodnju glukoze u jetri

KLJUČNE RIJEČI hipoglikemici; inkretini; inzulin; metformin; predijabetes; sulfonilureja; šećerna bolest tipa 2; tiazolidinedioni

Dijabetes melitus tipa 2 (T2DM) heterogena je skupina oboljenja karakterizirana različitim stupnjevima inzulinske rezistencije, poremećenim djelovanjem i/ili lučenjem inzulina uz uvećanje proizvodnje glukoze u jetri procesom glukoneogeneze. Uzrokovana je kako naslijeđem tako i čimbenicima okoliša i načinom života.

U šećernoj bolesti hiperglikemija nastaje zbog tri razloga:¹⁻⁵

- smanjenjem lučenja inzulina iz β -stanica gušterače,
- smanjenjem utilizacije glukoze,
- porastom proizvodnje glukoze u jetri (pojačana glikogenoliza i glukoneogeneze).

Hiperglikemija, koja je zajednički nazivnik za sve vrste dijabetesa, odgovorna je za nastanak kroničnih komplikacija na multiplim organskim sustavima, čime se uvelike smanjuje kvaliteta života, kao i životni vijek bolesnika, a društvu zadaju golemi izdaci. Pojavom pandemije, dijabetes melitus (DM) postaje vodeći uzrok pobola i smrtnosti.

Dijabetesu tipa 2 prethodi predijabetes koji karakteriziraju tri oblika poremećaja homeostaze glukoze: oštećenje tolerancije glukoze natašte (OTG-NT ili engl. IFG¹), oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno (OTG-PP ili engl. IGT²) i kombinacija oštećenja glukoze postprandijalno i natašte (OTG-kombinirana).

Oštećena tolerancija glukoze ili pak očit dijabetes pojavljuje se u nekim specifičnim genetskim defektima koji uzrokuju poremećaje u lučenju i djelovanju inzulina. Najpoznatiji primjer oštećenog lučenja inzulina je MODY dijabetes (engl. *Maturity onset diabetes of the young* ili Adultni dijabetes u mladih). Taj se oblik DM-a

nasljeđuje autosomno dominantno te se nalazi unutar pojedinih obitelji. Mutacije inzulinskih receptora na mišićnim i masnim stanicama mogu, doduše rijetko, uzrokovati ozbiljnu rezistenciju na inzulin (npr. *akantosis nigricans*).

Šećernu bolest mogu uzrokovati i egzokrina oboljenja gušterače, kada se razori više od 80% β -stanica Langerhansovih otočića. Endokrine bolesti (adenomi i rjeđe karcinomi), koji proizvode višak kontraregulatornih hormona (hormona koji imaju suprotan učinak od inzulina, radi „spašavanja“ mozga od hipoglikemije) mogu također uzrokovati šećernu bolest (akromegalija, Cushingova bolest, feokromocitom).

Metaboličke promjene tijekom kasne trudnoće uzrokuju inzulinsku rezistenciju koja se očituje oštećenjem tolerancije glukoze – gestacijski dijabetes. Javlja se u otprilike 4% trudnoća. U većine žena se nakon trudnoće tolerancija glukoze povraća u stanje normale, mada se u tih žena u 30 do 60% slučajeva kasnije razvija T2DM (30-60%).

DIJAGNOSTIKA ŠEĆERNE BOLESTI

U većini slučajeva postavljanje dijagnoze šećerne bolesti je jednostavno, jer bolesnici uobičajeno pokazuju klasične simptome porasta glukoze u krvi:

- poliuriju,
- polidipsiju,
- gubitak tjelesne težine.

Međutim, navedeni se simptomi lako previde ukoliko se prikažu u subkliničkom obliku. Zato dijagnozu DM-a treba imati na umu uvijek kada postoje:

- rekurirajuće kožne infekcije, balanitis, pruritus vulve;
- inkontinencija urina, učestalo noćno mokrenje, mokrenje u krevetu u djece;
- periferna vaskularna oboljenja, ulceracije stopala;

¹IFG – *impaired fasting glucose*

²IGT – *impaired glucose tolerance*

- koronarna srčana oboljenja i cerebrovaskularni inzulti;
- periferna neuropatija, erektilna disfunkcija;
- letargija.

KRITERIJI POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

Za postavljanje dijagnoze dijabetesa dovoljno je jedno mjerenje glikemije izjutra natašte (GUP-NT $\geq 7,0$ mmol/l) samo u osoba sa asimptomatskim dijabetesom (bez poli-dipsije, poliurije i mršavljenja). Nasumce izmjerena vrijednost glukoze u plazmi u bilo koje doba dana (GUP-PP $\geq 11,1$ mmol/l) pogodna je za postavljanje dijagnoze dijabetesa samo u osoba koje imaju prisutne (ranije navedene) simptome dijabetesa. Ukoliko bolesnik ne pokazuje simptome dijabetesa, nužno je barem u dva navrata potvrditi ove nalaze. Izvođenje oGTT-testova (normalni test opterećenja glukozom) bitno se može smanjiti ukoliko se mjeri glukoza u plazmi 2 sata nakon obroka (GUP-PP $\geq 11,1$ mmol/l). Naime, često su vrijednosti GUP-NT u granicama normale, te određivanje glikemije 2 sata nakon obroka osigurava daleko više informacija. Zato se oGTT-test, iako je još uvijek valjan, sve manje rutinski koristi. On je nužan samo u onih bolesnika koji imaju granične vrijednosti glikemije, bilo natašte ili dva sata nakon obroka. Izvodi se s 75 grama glukoze *per os* nakon 10 sati prekonocnog ustezanja od hrane (dozvoljena je jedino voda). Za dijagnozu je dovoljno mjeriti vrijednosti glikemije natašte na početku testa i vrijednosti glikemije dva sata nakon testa. U oGTT-testu mora se koristiti laboratorijska metoda mjerenja glukoze u venskoj plazmi, pa tako nije dozvoljeno korištenje test traka.

Dijagnostički kriteriji uvelike ovise o tome mjeri li se glukoza u punoj krvi ili plazmi (puna krv lažno pokazuje za 10-15% manje razine glukoze od one u plazmi, tj. za vrijednost hematokrita). Također potrebno je znati radi li se o glukozi u venskoj plazmi (mjere je veliki bolnički laboratorijski sustavi) ili pak o glukozi u kapilarnoj krvi (mjeri se malim samomjeračima gdje se glukoza u punoj krvi softverski pretvara u glukozu u kapilarnoj plazmi. Ona je za oko 5,2% veća od one u venskoj plazmi). Da bi izbjegli sve ove zamke i da bi svi bolesnici imali usporedive vrijednosti glukoze tj. posve iste kriterije, treba se mjeriti glukoza isključivo u venskom serumu (venskoj plazmi kojoj je otklonjen fibrin).

Posebno je važno što ranije postaviti dijagnozu DM-a, a još je bolje ukoliko se dijagnosticira predijabetes. Naime, upravo u razdoblju predijabetesa, koji postoji 10 do 12 godina prije nastanka očitog dijabetesa, razvijaju se makrovaskularne komplikacije (ateroskleroza). Iz tog se razloga dijabetes često otkrije tek kada bolesnik dospije u bolnicu zbog infarkta miokarda ili moždanog udara.

Uvedene su tri kategorije predijabetesa: 1) **oštećenje tolerancije glukoze natašte** (OTG-NT, engl. IFG) gdje se vrijednosti GUP-NT-a u venskoj plazmi kreću od 6,1 do 6,9 mmol/l, a dva sata nakon obroka su u granicama normale, tj. $< 7,8$ mmol/l; 2) **oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno** (OTG-PP, engl. IGT) gdje su vrijednosti glikemije izjutra natašte (GUP-NT) normalne ($< 6,1$ mmol/l), a dva sata nakon obroka su

lagano povišene ($> 7,8 - < 11,1$ mmol/l); 3) **kombinirano oštećenje tolerancije glukoze** (OTG-NT+OTG-PP) gdje se vrijednosti GUP-NT-a u venskoj plazmi kreću od 6,1 do 6,9 mmol/l, a i vrijednosti dva sata nakon obroka su lagano povišene ($> 7,8 - < 11,1$ mmol/l).⁶

Važno je ozbiljno shvatiti stanje predijabetesa (OTG-NT; OTG-PP i OTG-NT+PP), jer će 40% tih bolesnika tijekom narednih 5 godina progredirati u očit dijabetes tipa 2. Osobe s OTG-om imaju veliku prevalenciju nastanka koronarnog srčanog oboljenja, perifernih vaskularnih oboljenja i moždanog udara, tj. makrovaskularne komplikacije dijabetesa. Ukoliko se bolesnici na tu činjenicu na vrijeme upozore te izmjene životne navike, kako u prehrani tako i u fizičkoj aktivnosti, pruža im se mogućnost povratka u stanje normalne tolerancije glukoze, što ujedno znači i sprječavanje nastanka spomenutih makrovaskularnih komplikacija.

Često se postavlja pitanje zašto su u postavljanju dijagnoze dijabetesa uzete baš navedene granične vrijednosti. Vrijednost GUP-PP-a od $\geq 11,1$ mmol/l dva sata nakon obroka ili u drugom satu oGTT -testa je ona vrijednost koja je u velikoj DCCT studiji jasno razgraničavala one osobe koje su dobile dijabetičku retinopatiju od onih u kojih se ista nije razvila. Vrijednost GUP-PP-a^{7,8} mmol/l dva sata nakon obroka ili u drugom satu oGTT-testa je ona koju zdrava osoba bez dijabetesa nikada ne prijeđe, ma koliko pojela, jer ima dovoljno inzulina da unese glukozu u ciljna tkiva (mišićne i masne stanice). Vrijednost GUP-NT-a $< 5,6$ mmol/l je ona pri kojoj se navodno ne pojavljuju makrovaskularne komplikacije (ateroskleroza). Zato je za postavljanje dijagnoze predijabetesa posebno važno znati sljedeće vrijednosti glukoze natašte: 1) GUP-NT $< 5,6$ mmol/l je vrijednost koju se nalazi u zdrave osobe bez dijabetesa; 2) GUP-NT $\geq 5,6$ mmol/l ali $< 7,0$ mol/l je definicija oštećene tolerancije glukoze natašte (OTG-NT); i 3) GUP-NT $\geq 7,0$ mmol/l je važan za postavljanje dijagnoze dijabetesa.

Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) kao dijagnostički test za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti još nije pouzdan parametar. Iako postoji čvrsta povezanost između povišenih vrijednosti glukoze u plazmi (GUP) i HbA_{1c}-a, odnos GUP-NT-a i HbA_{1c}-a u osoba s normalnom ili blaže poremećenom tolerancijom glukoze ne kolerira dobro, pa HbA_{1c} nije prikladan za dijagnosticiranje dijabetesa.

PROBIR DIJABETESA

Ako se želi u pučanstvu pronaći neprepoznat, već razvijen dijabetes, dovoljno je mjeriti samo jutarnju glukozu natašte (GUP-NT). Naime, u trenutku nastanka očitog dijabetesa tipa 2 postoje povišene vrijednosti, kako glukoze izjutra natašte (GUP-NT) tako i postprandijalne glukoze (GUP-PP). Međutim, mjerenjem isključivo GUP-NT-a, nedostatan je za postavljanje dijagnoze najčešćeg oblika predijabetesa – oštećene tolerancije glukoze postprandijalno (OTG-PP). S obzirom da predijabetes, pa tako i postprandijalna hiperglikemija, traje i 10-12 godina prije nastanka dijabetesa, samim mjerenjem glukoze natašte uvelike će se umanjiti mogućnost

postavljanja dijagnoze OTG-PP. Kako je brojnim studijama dokazana čvrsta povezanost između postprandijalne hiperglikemije i makrovaskularnih oboljenja, mjerenjem same glikemije izjutra natašte uvelike se smanjuje mogućnost sprječavanja tih opasnih komplikacija. Iz tog bi razloga bilo poželjno prilikom probira mjeriti uz glikemiju izjutra natašte (GUP-NT) i glukozu u plazmi dva sata nakon obroka (GUP-PP). Probir se treba izvršiti, jer: 1) velik je broj osoba koji zadovoljava kriterije za dijagnozu DM-a asimptomatičan i zbog toga posve nesvjestan svoje bolesti; 2) epidemiološke su studije pokazale prisutnost T2DM-dekade prije postavljanja dijagnoze DM-a; 3) gotovo 50% bolesnika s T2DM-om ima jednu ili više komplikacija specifičnih za dijabetes u vremenu postavljanja dijagnoze dijabetesa; i 4) raniji početak liječenja T2DM-a blagotvorno djeluje na daljnji razvoj i prognozu dijabetesa. Preporučuje se učiniti probir na dijabetes svake tri godine u osoba s dodatnim čimbenicima rizika u što ranijoj dobi.

PRINCIPI LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Cilj liječenja šećerne bolesti je otklanjanje simptoma vezanih uz hiperglikemiju, redukcija odnosno eliminacija kroničnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa, i omogućavanje što normalnijeg načina života. Zbog toga su postavljene ciljne vrijednosti tzv. „glukotrijade“ (tablica 1). Za postizanje tih ciljeva treba odrediti ciljnu razinu glikemije za svakog pacijenta, osigurati mu edukaciju i liječenje neophodno za doseganje te razine te nadgledati i liječiti komplikacije DM-a. Simptomi dijabetesa uobičajeno se povlače već nakon smanjenja glukoze u plazmi na razinu ispod <11,1 mmol/l.

Zbrinjavanje osoba s dijabetesom multidisciplinarnan je timski rad. Najvažniji je aktivno uključivanje bolesnika u liječenje i samokontrolu. Bez bolesnikova entuzijazma nema ni uspjeha u liječenju. Tim se treba sastojati od internista diabetologa ili endokrinologa, kvalificiranog edukatora i nutricionista. Postupno s razvojem kroničnih komplikacija dijabetesa, u tim treba uključiti neurologa, oftalmologa i podijatra.

Edukacija. Oboljele je potrebno educirati o prehrani, tjelovježbi i lijekovima za sniženje razine glukoze u plazmi. Dobro educirani bolesnici preuzimaju i veću odgovornost za vlastito zdravlje. Edukacija treba biti kontinuirani proces; ne smije završiti nakon jedne do dvije posjete edukatoru ili nutricionistu.

Prehrana. Prehrana u dijabetesu treba biti optimalna kombinacija kalorijskog unosa i ostalih vidova liječenja dijabetesa (inzulinske terapije, tjelovježbe, gubitaka tjelesne težine). Principi optimalne dijabetičke prehrane prikazani su u posebnom poglavlju ovoga izdanja Medixa. Ciljevi dijabetičke prehrane u T2DM-u donekle se razlikuju od prehrane u T1DM-u, zbog veće prevalencije kardiovaskularnih čimbenika rizika (hipertenzija, dislipidemija, gojaznost). Većina bolesnika s T2DM-om je pretila (80-90%) zbog čega je primarni cilj intenzivno sniženje tjelesne težine. Često hipokalorična dijeta s umjerenim gubitkom tjelesne težine u novootkrivenih pretilih osoba s T2DM-om dovodi do brzog i dramatičnog sniženja razine glukoze u plazmi. Međutim, dugotrajno sniženje tjelesne težine rijetka je pojava. Zato se sada za dijabetičku prehranu bolesnika s T2DM-om preporučuje umjerena redukcija unošenja energije uz smanjen unos masti, pojačanu fizičku aktivnost uz medikamentozno liječenje hiperlipidemije i hipertenzije. Povećan unos topljivih dijetalnih vlakana može popraviti glukoregulaciju u T2DM-u.

Tjelovježba. Tjelovježba je uz dijabetičku prehranu i lijekove kamen temeljac u liječenju dijabetesa tipa 2. Umjerena aerobna tjelovježba u trajanju od 30 minuta bila bi idealna kada bi se upražnjavala svaki dan. Već samo jedna aerobna tjelovježba u trajanju od 90 minuta djeluje blagotvorno na poboljšanje inzulinske osjetljivosti i sniženje glukoze u krvi tijekom naredna 24 do 72 sata, zbog čega zadovoljavaju i 3 tjelovježbe u tjednu. Taj produžen povoljan učinak aerobne tjelovježbe na poboljšanje inzulinske osjetljivosti posljedica je porasta mišićne mase (zbog tjelovježbe), a također i porasta sinteze glukoznog transportera (GLUT-4) koji unosi glukozu u stanicu bez prisustva inzulina. Time se osigurava praktički 72 satno sniženje razine glukoze u plazmi. Zato je bitno da nikad ne prođe više od dva uzastopna dana bez tjelovježbe. Umjerena aerobna tjelovježba u trajanju od 1 sata tijekom 7 dana (utrošak od oko 700 kCal/dan x 7 dana = 4200 kCal/tjedan) uzrokuje gubitak masnog tkiva ekvivalentan restriktivnoj dijeti, ali uz bitno poboljšanje osjetljivosti na inzulin, tj. smanjenje inzulinske rezistencije.

Samokontrola glukoze u plazmi (SMBG; engl. *self-monitoring of blood glucose*) standard je u liječenju šećerne bolesti, koji bolesniku omogućuje uvid u trenutnu glikemiju. Kapljica krvi i lako mjerljiva enzimska reakcija omogućuju SMBG. Postoji veći broj uređaja koji precizno mjere glukozu u krvi dobivenoj iz vrška prsta. Sadašnji samomjerači mjere glukozu u punoj krvi, a potom je softverski pretvore u vrijednost koja odgovara razini glukoze u kapilarnoj plazmi (za razliku od velikih laboratorijskih sustava koji mjere glukozu u venskoj plazmi).

Većini bolesnika s tipom 2 potrebno je rjeđe mjerenje glukoze, što opet ovisi o vrsti terapije. Bolesnici na peroralnim lijekovima trebali bi koristiti SMBG za procjenu učinkovitosti lijekova i dijete. Kako u tih bolesnika koncentracije glukoze u plazmi manje osciliraju, jedno do dva (ili manje) mjerenja na dan bi moglo biti dostatno. S obzirom da se u dijabetesu tipa 2 koriste tri vrste

TABLICA 1. Ciljne vrijednosti tzv. „glukotrijade“ u liječenju šećerne bolesti tipa 2 prema smjernicama IDF-a (*International Diabetes Federation*) i ADA-e (*American Diabetes Association*)

Ciljevi liječenja za HbA _{1c} , GUP-NT i GUP-PP			
Parametar	Normalna razina	ADA-ciljevi	IDF-ciljevi
GUP-NT (mmol/l)	<6,1	3,9 - 7,2	<5,5
GUP-PP (mmol/l)	<7,8	<10,0	<7,8
HbA _{1c} (%)	4% - 6%	<7,0%	<6,5%

inzulinskih režima, potrebno je i prema njima podesiti samokontrolu. Bolesnici na tzv. BOT-terapiji (jedan dugodjelujući inzulinski analog ili NPH-inzulin uz oralne hipoglikemike) mogu se zadovoljiti s jednim jutarnjim mjerenjem GUP-NT-a, uz dodatno mjerenje još svakog dana u drugo vrijeme; bolesnici na dvije dnevne doze predmješanog inzulina minimalno bi trebali mjeriti dva puta dnevno inzulin pred svako injiciranje; s tri dnevne doze predmješanog inzulinskog pripravka tri dnevna mjerenja, a u bolesnika na pojačanoj inzulinskoj terapiji treba mjeriti GUP pred svaki obrok (vrijeme primjene brzodjelujućeg inzulina) uz mjerenje pred spavanje.

Mjerenje glikoziliranih hemoglobina standardna je metoda procjene dugoročne kontrole glikemije. Kada su razine glukoze u serumu uglavnom povišene, raste neenzimska glikacija hemoglobina, koja odražava kretanje glikemije u prethodna 2-3 mjeseca, jer eritrociti imaju prosječni vijek od oko 120 dana.

Glikozilirani hemoglobin ili HbA_{1c} treba mjeriti u svih dijabetičara, kako u početku bolesti radi procjene stanja dijabetesa tako i tijekom daljnjeg života radi procjene uspjeha liječenja. Dok se u bolesnika s dijabetesom tipa 1 treba mjeriti četiri puta godišnje, tj. svaki treći mjesec, u dijabetesu tipa 2 može i smanjiti učestalost mjerenja na šest mjeseci, ukoliko su već postignute ciljne vrijednosti glikemije. Češće testiranje (svaka tri mjeseca) u T2DM-u je potrebno kad nije postignuta odgovarajuća glukoregulacija i kad se mijenja terapija. Ne smije se osloniti isključivo na kontrolu samog HbA_{1c}-a, već je potrebno kontrolirati sve sastavnice „glukotrijade“ (GUP-NT; GUP-PP i HbA_{1c}). Porast A_{1c} za 1% može se „prevesti“ u povišenje prosječne glikemije za oko 2 mmol/L. Iz vrijednosti HbA_{1c}-a može se izračunati prosječna vrijednost razine glukoze u plazmi po formuli:

$$\text{Prosječna vrijednost GUP-a} = \frac{(\text{HbA}_{1c}\% \times 2) - 6}{1} \text{ mmol/l}$$

LIJEČENJE DIJABETESA TIP 2

Rezultati brojnih studija dokazali su čvrstu povezanost kroničnih komplikacija dijabetesa i kontrole glikemije. Postizanje normoglikemije, poput one u zdravih osoba bez dijabetesa, za većinu bolesnika je nedostižna, ali se tom cilju nužno treba težiti. Svako poboljšanje regulacije glikemije bitno smanjuje rizik od nastanka kroničnih dijabetičkih komplikacija.^{7,8}

Ciljne vrijednosti glikemije, izražene kroz HbA_{1c}, trebaju se odrediti za svakog pojedinog bolesnika (dob bolesnika, prisutnost i težina komplikacija, sposobnost prepoznavanja simptoma hipoglikemije...). Općenito bi ciljni HbA_{1c} trebao biti ≤ 6,5% (u SAD-u su kriteriji nešto blaži te toleriraju do 7,0%).

Dok je terapija dijabetesa tipa 1 usmjerena na održavanje dobre glikemije, u bolesnika s DM-om tipa 2 mora se posvetiti pažnja i liječenju pridruženih stanja (debljina, hipertenzija, dislipidemija, kardiovaskularna bolest), kao i otkrivanju i liječenju komplikacija dijabetesa. Specifične dijabetičke komplikacije mogu biti prisutne u 20-50% novootkrivenih dijabetičara tipa 2.

Smanjenje kardiovaskularnog rizika od neprocjenjivo je značaja, jer su srčano-žilne bolesti vodeći uzrok smrti u T2DM-u.⁹

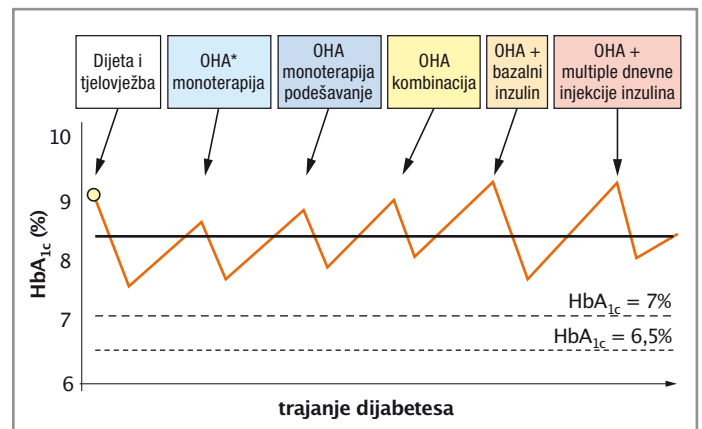
Liječenje je daleko bolje ako se bolest prepozna još u stadiju predijabetesa koji traje 10 do 12 godina prije razvoja očitog dijabetesa. Promjena stila života uz tjelevoježbu pokazala je velik uspjeh u Finskoj (DPS), gdje se u odnosu na kontrolnu skupinu iz predijabetesa razvilo dvostruko manje T2DM-a (11% u odnosu na 23%).¹⁰ Promjena načina života bila je učinkovitija od medikamentozne terapije (metformina) u sprječavanju razvoja dijabetesa tipa 2 za 39% (DPP).¹¹ U odnosu na placebo efekt, liječenje predijabetesa akarbozom smanjilo je pojavu koronarnog oboljenja za 49%, a progresiju u T2DM-u je smanjilo za 24,8%, a 29,5% bolesnika uspjelo se vratiti u stanje normalne tolerancije glukoze (STOP-NIDDM).¹² Rosiglitazon je pokazao u odnosu na placebo izvrsnu učinkovitost u prevenciji razvoja T2DM-a iz predijabetesa (u skupini 2500 bolesnika liječenih rosiglitazonom T2DM razvilo je 280 bolesnika, dok je u 2500 bolesnika na placebo u T2DM progrediralo 658 bolesnika (studija DREAM).

Liječenje dijabetesa tipa 2 treba započeti dijabetičkom prehranom i tjelevoježbom.¹³ Nakon ovog postupka provodi se ponovna procjena glukoregulacije. Ako se ne postigne ciljna razina glikemije nakon 3-4 tjedna, uvodi se farmakoterapija. U početku se obično daju peroralni lijekovi, a potom i inzulin. Bilo kakvo liječenje koje snižuje razinu glikemije djeluje na smanjenje „toksičnosti glukoze“ na β-stanice gušterače čime se popravljaju lučenje endogenog inzulina.¹⁴ Ne smije se zaboraviti da je dijabetes tipa 2 progresivni poremećaj koji s vremenom zahtijeva primjenu više hipoglikemičnih lijekova, često i inzulina.¹⁵

Posebno je važno naglasiti da se u terapiji T2DM-a više ne prakticira ranije preporučeni stupnjeviti (stepeničasti) pristup (slika 1).¹⁶

Naime, ranije se preporučivalo bolesniku odrediti samo redukcijsku dijetu i tjelevoježbu. Na idućoj kontroli, koja se uobičajeno produži na nekoliko mjeseci,

SLIKA 1. Konzervativno liječenje glikemije: tradicionalni stupnjeviti pristup



*OHA = oral hipoglikemici
Campbell IW. br J Cardiol 2000;7:625-31.

pa i godinu dana, propisali bi se u pretilih bolesnika nebetacitotropni lijekovi (metformin ili akarboza), a u mršavih betacitotropni lijekovi (preparate sulfonilureje). Ako se ni tom terapijom ne bi postigli terapijski ciljevi (normalizacija svih komponenata glukotrijade), pri idućoj kontroli prešlo bi se na kombinaciju metformina i sulfonilureje, potom bi se istoj kombinaciji povećavale doze lijeka, a na koncu se moralo u terapiju uvesti inzulini. Mana tog stupnjevito načina je velik vremenski

period loše regulacije glikemije između svakog koraka, koji nepovoljno utječe na razvoj kroničnih dijabetičkih komplikacija.

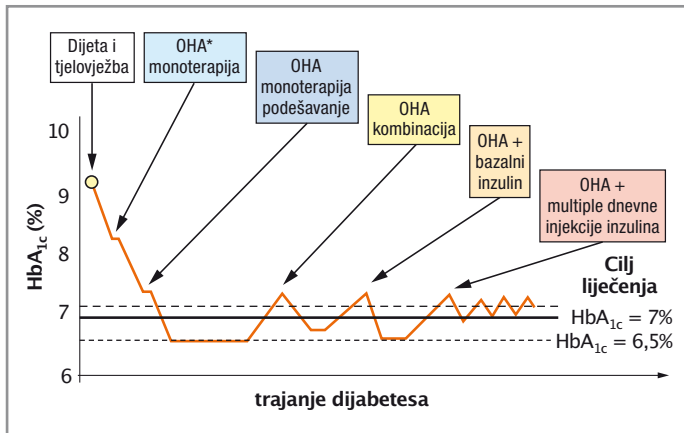
Danas, kada je jasna važnost brzog postizanja normoglikemije, raniji stupnjeviti pristup je neodrživ. Sada je potrebno koristiti sva sredstva da se u roku od tri mjeseca, najviše pola godine, postigne ciljna vrijednost „glukotrijade“ (slika 2). Zato osim dijabetičke prehrane i tjelovježbe, treba što prije koristiti kombinacije oralnih hipoglikemizantnih pripravaka kako bi djelovali na sve komponente poremećenog metabolizma u T2DM-u. Danas je poznato da u T2DM-u u trenutku postavljanja dijagnoze postoji smanjenje mase β -stanica gušterače za 50%, a svakom daljnjom godinom ta se količina smanjuje za oko 4%.^{17,18} S tog razloga više nema smisla u pretilih dijabetičara tipa 2 uporno ustrajati na liječenju nebetacitotropnim lijekovima (metformin i akarboza), već je poželjno metforminu pridodati i preparate sulfonilureje. Danas se preporučuju preparati sulfonilureje novije generacije, koji se ne vežu za miokard (smanjena mogućnost srčanih aritmija), koji se izlučuju iz organizma putem žuči (poželjni kod zatajivanja bubrega) i koji se daju jednom dnevno (bolja prihvatljivost). U tu skupinu spadaju preparati gliklazida produženog djelovanja i glimepirida. Također su poželjni i preparati migletidina (kod nas postoji repaglinid) koji izbacuju iz β -stanica gušterače već gotove granule inzulina, a koji nemaju produžen učinak na *de novo* sintezu inzulina.

Potrebno je naglasiti da se u svim smjernicama liječenja dijabetesa tipa 2 nalazi metformin. Taj lijek u prvom redu djeluje na supresiju procesa glukoneogeneze u jetri, nešto slabije djeluje na porast glukoznih transportera u mišićnim stanicama čime omogućuju ulaz glukoze u stanicu i bez inzulina. Uz to lijek je jeftin, te bi ga se trebalo primjenjivati u svih bolesnika s T2DM-om, uz bilo koji drugi oralni hipoglikemik ili inzulini. Jedino ga je potrebno iz terapije ukloniti u slučaju nuspojava probavnog sustava (oko 20% bolesnika T2DM) ili kod kontraindikacija (bubrežna insuficijencija, stanja teške hipoksemije u kardijanih i plućnih bolesnika, teške lezije jetre).

Danas se mogu praviti sve logične kombinacije oralnih hipoglikemika koji komplementarno djeluju na sve tri točke poremećenog metabolizma u dijabetesu tipa 2: lučenje inzulina iz β -stanica gušterače; inzulinsku rezistenciju mišićnih i masnih stanica; pojačana proizvodnja glukoze u jetri procesom glukoneogeneze (slika 3).

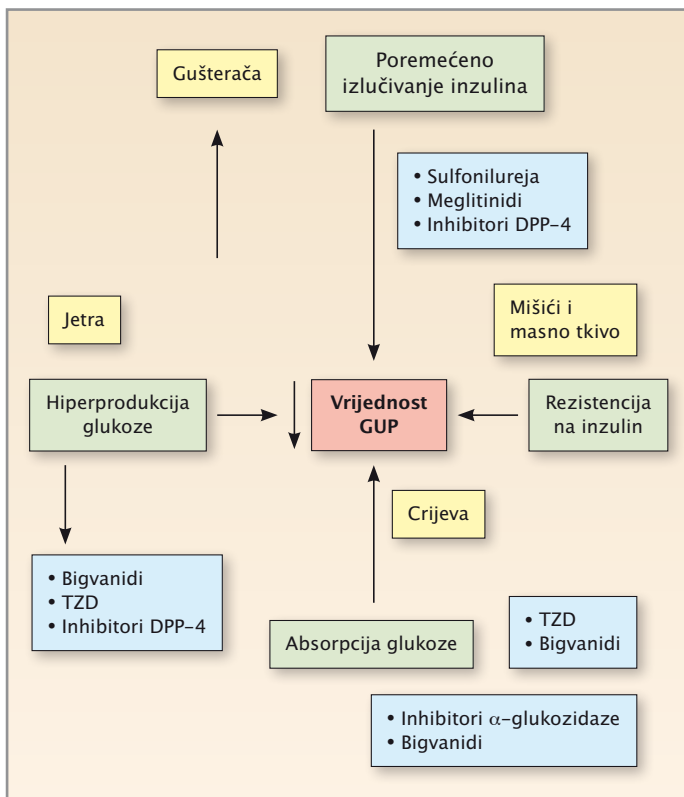
U paleti oralnih hipoglikemika danas postoje i preparati tijazolidindiona. Kod nas je dostupan roziglitazon. Oni smanjuju inzulinsku rezistenciju u masnim stanicama, a u jetri suprimiraju glukoneogenezu. Vežu se s PPAR- γ -om (peroksisomski proliferator-aktivirani receptor γ) u jezgri. Ti se receptori u najvišim koncentracijama nalaze u masnim stanicama, a u manjoj mjeri i u mnogim drugim tkivima. Potiču diferencijaciju adipocita pa posredno smanjuju inzulinsku rezistenciju zbog pojačanog unosa i uskladištenja masnih kiselina. Time oni smanjuju razinu cirkulirajućeg inzulina, što je ujedno i znak smanjenja inzulinske rezistencije. Moguće ih je kombinirati s metforminom i preparatima sulfonilureje.

SLIKA 2. Proaktivno liječenje glikemije: rano uvođenje kombinirane terapije



*OHA = oral hipoglikemici

SLIKA 3. Glavna ciljna mjesta oralnih antidijabetika



DPP-4 = dipeptidil-peptidaza 4; TZD = tiazolidindioni
Buse JB et al. In: Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:1427–83; DeFronzo RA. Ann Intern Med. 1999;131:281–303; Inzucchi SE. JAMA 2002;287:360–72; Porte D et al. Clin Invest Med. 1995;18:247–54.

Ovi lijekovi se sve više uspješno koriste. Sada postoje i dokazi da regeneriraju i β -stanice gušterače.¹⁹

Još jedna skupina lijekova uskoro će biti dostupna i u našoj zemlji – inkretinski modulatori. U tu skupinu spadaju analozi inkretina (agonisti GLP-1 receptora) poput preparata exenatide i liraglutide. Oni imaju djelovanje poput fiziološkog GLP-a-1, ali u farmakološkim dozama i s produljenim djelovanjem na 12 (exenatide), odnosno 24 sata (liraglutide) te inkretinomimietici (sitagliptin i vildagliptin) koji su blokatori DPP-4 enzima čime se omogućuje produženo djelovanje fiziološkog GLP-a-1 hormona s tri minute na 12 sati (vildagliptin), odnosno 24 sata (sitagliptin). Ti lijekovi stimuliraju lučenje inzulina iz β -stanica, a suprimiraju lučenje glukagona iz α -stanica gušterače.²⁰⁻²² Time ne samo da povećavaju lučenje inzulina, već i učinkovito vrše supresiju glikogenolize i glukoneogeneze u jetri. Pri niskim razinama glukoze u krvi ne stimuliraju β -stanice gušterače, tako da su ovi preparati bezopasni što se tiče nastanka hipoglikemije.^{23,24} Preparati analoga inkretina stvaraju farmakološke povišene doze GLP-a-1 u krvi, čime suprimiraju centar za glad u mozgu i sprječavaju pražnjenje želuca. Time isti učinkovito snižavaju tjelesnu težinu, što je posebno važno u dijabetesu tipa 2, gdje je 80% bolesnika pretilo. Inkretinomimietici ne stvaraju farmakološke doze GLP-a-1, već samo produžuju djelovanje GLP-a-1 u normalnim fiziološkim razinama. Zato oni ne smanjuju tjelesnu težinu, ali se ta njihova nepogodnost uspješno umanjuje njihovom kombinacijom s metforminom.^{25,26} U animalnim eksperimentima i u pokusima *in vivo* dokazano je djelovanje inkretinskih analoga i inkretinskih mimetika na sprječavanje apoptoze i regeneraciju β -stanica gušterače.²⁷ Prava klinička indikacija za inkretinski analog exenatide (Bayeta) bi bili pretili dijabetičari tipa 2 s indeksom tjelesne mase ≥ 35 kg/m², s toliko visokim vrijednostima „glukotrijade“ da bi se nužno trebalo uvesti inzulin. Inzulin bi u tih bolesnika doveo do sniženja glikemije, ali bi uzrokovao daljnje debljanje i stvarao bi hipoglikemije. Upravo u tim slučajevima, prije uvođenja inzulina u terapiju, trebalo bi uvesti exenatide odnosno liraglutid u terapiju. Mana inkretinskih analoga je injekcijska primjena (exenatide dva puta dnevno, a liraglutid jednom dnevno). Preparati inkretinomimietika, poput sitagliptina (Januvia), pogodniji su, jer se daju oralno, jednom dnevno 100 mg, a posebno je učinkovita njihova fiksna kombinacija s metforminom (Janumet).

Inzulinska terapija u T2DM-u.²⁸ Inzulinska terapija u T2DM-u obično nije početna terapija. Međutim, postoje slučajevi kada se inzulin primjenjuje i kao početna terapija. To su u prvom redu mršavi bolesnici s većim gubitkom tjelesne težine. To liječenje je indicirano i u bolesnika s bubrežnom ili jetrenom bolešću koja priječi davanje peroralnih hipoglikemika, kao i u hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih. Duži blagotvorni učinak u novootkrivenom T2DM-u čini i kraća inzulinska terapija, jer otklanja „glukotoksični učinak“ na β -stanice gušterače, zbog čega se na dulji vremenski period bolje luči inzulin.²⁹ Konačno, zbog progresivne

TABLICA 2. Principi primjene inzulina u terapiji šećerne bolesti tipa 2

Inzulin u liječenju T2DM-a treba primijeniti po pravilu „4 Š“:	
• što više	u većine bolesnika
• što ranije	pri postavljanju dijagnoze, ili odmah po nastanku iscrpljenja beta-stanica gušterače
• što fiziološkije	preferirajući inzulinske analoge
• što agresivnije	liječenje usmjereno ciljevima regulacije

prirode T2DM-a, prije ili kasnije će gotovo polovina bolesnika s T2DM-om započeti inzulinsku terapiju. Na inzulinsku terapiju ne smije se čekati. Ukoliko se unatoč svim mjerama (dobrom edukacijom, pravilnom prehranom, tjelovježbom, dvojnog ili trojnog oralnog hipoglikemizantnom terapijom) tijekom tri, a najviše šest mjeseci ne postigne smanjenje HbA_{1c}-a ispod 7,5%, nužno se mora uvesti inzulinska terapija! Ona u T2DM-u nije nužna za preživljavanje, već je nužna za sprječavanje ubrzanog razvoja kroničnih dijabetičkih komplikacija i prijevremenog starenja organizma (tablica 2).

Općenito, danas postoje četiri vida inzulinske terapije u dijabetesu tipa 2.³⁰

Brzodjelujući inzulinski analozi triput dnevno pred obroke uz dvije dnevne doze metformina. Ova terapijska shema ima svoju podlogu u patofiziološkom razvoju dijabetesa tipa 2. Naime, za postprandijalni unos glukoze u mišićne i masne stanice potrebne su najveće količine inzulina – od 25-200 IU; za suzbijanje procesa glukoneogeneze u jetri 5-25 IU, a za suzbijanje beta-oksidacije masti od 0-5 IU. Zbog toga se u procesu razvoja T2DM-a najprije razvija postprandijalna hiperglikemija, jer je za njeno suzbijanje potrebna najveća količina inzulina, a tek kasnije, kad se bolest razvije u punom obliku, tj. kada se uvelike smanji endogeno lučenje inzulina da nije u stanju suzbiti glukoneogenezu u jetri, poraste i glikemija izjutra natašte. Stoga, u ovoj se vrsti inzulinske terapije s brzodjelujućim inzulinskim analogima djeluje brzo i kratko, isključivo na postprandijalnu hiperglikemiju. Bazalne potrebe podmiruje još uvijek prisutna mala količina endogenog inzulina potpomognuta metforminom koji suprimira glukoneogenezu. Zbog kratkoće djelovanja inzulinskog analoga u ovih bolesnika smanjena je učestalost hipoglikemija; nemaju potrebe za malim međuobrocima što nadalje doprinosi smanjenju porasta tjelesne težine. Indikacija za ovu terapiju su bolesnici s novootkrivenim dijabetesom, gdje HbA_{1c} ne prelazi vrijednosti od <8,5% (pri tim vrijednostima glavninu HbA_{1c} čini postprandijalna glikemija) i koji nisu pothranjeni. Ova vrsta terapije pruža dobre rezultate, ali od bolesnika zahtijeva edukaciju i tri dnevne samokontrole glikemije pred obroke.^{31,32}

Jedna dnevna doza dugodjelujućeg inzulinskog analoga glargine ili detemir ili NPH pred spavanje uz jutarnju dozu dugodjelujuće sulfonilureje (gliklazid ili glimepirid) i dvije doze metformina (BOT). Ova je shema u svim svjetskim smjernicama (ADA i

IDF) početna inzulinska terapija. Terapija je jednostavna. Daje se samo jedna dnevna injekcija dugodjelujućeg inzulinskog pripravka (dugodjelujućeg inzulinskog analoga (glargin ili levemir) ili srednjedjelujućeg NPH-inzulina), uobičajeno pred spavanje, ali moguće i u bilo koje drugo doba dana. Potreba za samokontrolama uveliko se smanjuje, jer se uglavnom mjeri razina glukoze izjutra natašte i prema njoj povisuje doza inzulina. Ovdje dugodjelujući inzulini uglavnom vrši učinkovitu supresiju glukoneogeneze, dok se snažnim preparatima sulfonilureje pokušava potaći preostala endogena sekrecija inzulina. Metformin se ovdje dodaje kao i u svim shemama inzulinske terapije T2DM-a u cilju smanjenja doze inzulina čime bi se smanjila mogućnost hipoglikemije, kao i porast tjelesne težine. Cilj ove terapije su bolesnici s HbA_{1c}-om većim od >8,5% (pri tim vrijednostima glavnu HbA_{1c} čini glikemija natašte). Ova terapijska shema ne zahtijeva veliku edukaciju i smanjuje troškove samokontrole. Iskustvo pokazuje da je za postizanje dobre regulacije nužna relativno visoka dnevna doza bazalnog inzulina. Ova je shema jako popularna izvan naše zemlje, premda i kod nas postoji čitav niz kategorija bolesnika koji bi od nje imali velike koristi. Tu u prvom redu spadaju osobe koje su iz bilo kojeg razloga nesposobne same primjenjivati inzulini ili su nemotivirane za edukaciju i aktivniji pristup samokontroli.³³

Dvije dnevne doze niskodozažnog predmiješanog (bifazičnog) inzulinskog analoga s NPH-inzulinom. Ovdje se radi o dvije vrste pripravaka: 1) humalog 25% + NPL-inzulini 75%; 2) aspart 30% + NPA 70%. Pred doručak se daje otprilike 1/2 do 2/3 ukupne dnevne doze inzulina, a pred večerom od 1/3 do 1/2 ukupne dnevne doze inzulina. Ova vrsta inzulinskih pripravaka u prvom je redu pogodna za stanovnike Zapada i SAD-a, gdje su doručak i rana večera glavni dnevni obroci, a ručak se podmiruje malim međuobrokom. U našoj sredini, gdje je ručak glavni dnevni obrok, ova terapija je često neučinkovita. U tim se slučajevima, uz primjenu akarboze ili migletidina pred ručak, ponekad primjenjuje i brzodjelujući inzulinski analog pred ručak, što uvelike komplicira ovu shemu. Potrebno je naglasiti da se uvijek u T2DM-u uz inzulini treba primijeniti i metformin (ukoliko nema kontraindikacija ili nuspojava) zbog smanjenja doze inzulina.³⁴

Tri dnevne doze visokodozažnog predmiješanog (bifazičnog) inzulinskog analoga s NPH-inzulinom. Ovdje se radi o dvije vrste pripravaka: 1) humalog 50% + NPL-inzulini 50% (*Humalog Mix „50“*); 2) aspart 50% + NPA 50% (*NovoMix „50“*). Ova vrsta pripravaka je pogodna za naš način ishrane, gdje postoje tri dnevna obroka među kojima je ručak obično najveći obrok. Ovdje se na izvjestan način oponaša pojačana (intenzivirana) inzulinska terapija, jer pripravak bogat brzodjelujućim inzulinskim analogom podmiruje postprandijalne potrebe za svaki obrok (2-3 sata nakon jela), a preostali dio NPH-inzulina podmiruje bazalne potrebe između obroka. Zbog manje količine NPH-inzulina u pripravku (50%) manje su mogućnosti nastanka hipoglikemija između obroka, a i manje su mogućnosti

debljanja. I ovdje treba, kad god je to moguće, u terapiju uvesti metformin. Zbog veće količine brzodjelujućeg analoga ovi pripravci se daju u stijenku trbuha. Ovdje je nužna edukacija i samokontrola glikemije najmanje tri puta dnevno, pred svaki obrok.³⁵

Pojačana (intenzivirana) inzulinska terapija s tri brzodjelujuća inzulinska analoga pred obrok uz podmirenje bazalnih potreba za inzulinom s jednom do dvije dnevne doze dugodjelujućeg glargina ili detemira ili NPH-inzulina (IKT). Svi principi ove terapije već su opisani u liječenju T1DM-a u ovom broju Medixa. Ona je dobra, ali zahtijeva dobro educiranog bolesnika koji će redovno praviti samokontrole glikemije (uobičajeno četiri puta dnevno, a povremeno i postprandijalno) i koji će temeljem toga sam sebi određivati dozu inzulina. I ovdje se, ukoliko je moguće, daje metformin iz ranije spomenutih razloga (smanjenje ukupne dnevne doze inzulina).

ZAKLJUČAK

Dijabetes tipa 2 jedno je od najčešćih oboljenja suvremenog čovječanstva. To naizgled blago oboljenje, često s oskudnom simptomatologijom, vrlo lako se previdi te često ostaje neprepoznato i neliječeno. Ovo je oboljenje povezano s velikom učestalošću i preranom pojavom makrovaskularnih oboljenja. Zato je od velike važnosti što je god moguće ranije postaviti dijagnozu oboljenja i odmah započeti liječenje. Ukoliko se bolest dijagnosticira u vrijeme predijabetesa, uspjesi terapije daleko su veći. Tu uvelike pomaže promjena načina života, kao i razni oralni hipoglikemici poput akarboze, metformina i rozigitazona. Oni su pokazali veliku mogućnost sprječavanja progresije predijabetesa u T2DM-u.

U terapiji su poželjne sve logične kombinacije, kako bi se djelovalo istovremeno na sve komponente oštećenog metabolizma u dijabetesu tipa 2: oštećeno lučenje inzulina, pojačanu perifernu inzulinsku rezistenciju i povećanu jetrenu proizvodnju glukoze u jetri. Danas je na raspolaganju velik izbor lijekova. U prvom redu tu su metformin koji je još uvijek nezaobilazan u liječenju T2DM-a (osim u slučaju kontraindikacija ili nuspojava), potom nove generacije dugodjelujućih preparata sulfonilureje, tijazolidindioni i inkretinomimetici. Konačno, treba uvijek imati na umu stalnu progresiju šećerne bolesti tipa 2, zbog čega će praktički 50% bolesnika morati prihvatiti inzulinsku terapiju. Važno je educirati kako liječnike tako i same bolesnike, i ne odugovlačiti s inzulinskom terapijom. Pri tome, ukoliko se uz maksimalne doze kombinacija oralnih hipoglikemika, uz dijetalne mjere i tjelovježbu ne uspije smanjiti HbA_{1c} ispod 7,5%, postoji apsolutna indikacija za inzulinsku terapiju. Postoji nekoliko vrsta inzulinskih terapija u T2DM-u, a liječnik treba odabrati onaj režim koji je najprimjereniji za pojedinu osobu. Na taj izbor utječe više čimbenika (dob bolesnika, njegova intelektualna i fizička sposobnost, sposobnost samokontrole, edukacija, vrijednost HbA_{1c}-a...). Ukoliko se što ranije postignu ciljane vrijednosti svih komponenti „glukotrijade“ (HbA_{1c}, GUP-NT, GUP-PP)

i ukoliko se iste stalno održavaju u zadanim okvirima, može se bolesniku osigurati dug i kvalitetan život. To nije jednostavan posao. On zahtijeva pun angažman cijelog tima (liječnik, sestra, edukator, podijatar, okulista, neurolog), uz entuzijazam dobro educiranog i motiviranog bolesnika koji će redovito provoditi samokontrole glikemije, a sve u svrhu samopodešavanja terapije.

Treba naglasiti da nije dovoljno liječiti samo šećernu bolest tipa 2, tj. hiperglikemiju, već je potrebno liječiti i sve pridružene bolesti koje su česte u ovoj bolesti (pretilost (80%), hipertenzija (60%), dislipidemija (30-40%). Kako zbog kompleksnosti terapije tako i zbog velike prevalencije, liječenje dijabetesa tipa 2 je izrazito skupo i predstavlja veliki problem za društvo u cjelini.

Diagnosis and therapy of type 2 diabetes mellitus

SUMMARY *Type 2 diabetes mellitus is one of the most frequent disorders today. A seemingly mild disease with not many symptoms, diabetes may easily be overlooked or unrecognized and left untreated. Diabetes mellitus is associated with increased frequency and early development of macrovascular disorders. Therefore, early diagnosis and immediate treatment of diabetes mellitus are of crucial importance. Treatment outcomes are better if the disease is diagnosed at a prediabetic state. All logical treatment combinations are acceptable in order to treat simultaneously all the components of the metabolic disorder in type 2 diabetes mellitus, including insulin-secretion disorder, peripheral insulin resistance and increased glucose production in the liver.*

KEY WORDS *diabetes mellitus, type 2; incretins; insuline; hypoglycemic agents; metformin; prediabetic state; sulphonyl-urea compounds; thiazolidinediones*

LITERATURA

1. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
2. Abbasi F, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of metformin. *Diabetes Care* 1998;21:1301-5.
3. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360-72.
4. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
5. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
6. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130-9.
7. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
8. Mogensen CE. Pharmacotherapy of diabetes: new developments: improving life and prognosis for diabetic patients. New York: Springer, 2007.
9. Williams G, Pickup J. *Handbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2004.
10. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
11. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:623-34.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
14. Poutout V, Robertson RP. Secondary β -Cell Failure in Type 2 Diabetes – A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity. [Review], *Endocrinology*, 2002;143(2):339-42.
15. Holt RIG, Hanley NA. *Essential Endocrinology and Diabetes*. 5th ed. Malden: Blackwell Publishing Ltd, 2007.
16. Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Br J Cardiol* 2000;7(10):625-31.
17. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40(Suppl):S21-5.
18. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
19. Davidson MB. Clinical implications of the DREAM Study. *Diabetes Care* 2007;30:418-20.
20. Nauck MA, Homburger E, Siegel EG et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-8.
21. Herman GA, Bergman A, Stevens C et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4612-9.
22. 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;86:3717-23.
23. Gromada J, Holst JJ, Rorsman P. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Pflugers Arch* 1998;435:583-94.
24. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:5434-42.
25. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(10):2943-52.
26. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
27. Mu J, Woods J, Zhou YP et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-704.
28. Lebovitz HE. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 3th ed. Alexandria: American Diabetes Association, 1998.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
30. Hirsch IB et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice *Clin Diabetes* 2005;23:78-86.
31. Kokić S, Radman M, Čapkun V, Dovžak-Kokić Đ, Tešanović S. Comparative assessment of the treatment of type 2 diabetes mellitus. (Article) *Annals of Saudi Medicine*, 2002;22 (3-4):163-6.
32. Altunay Y, Oren B, Ozturk B, Sengul A, Ucak S, Erosy O, Karul S. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime human insulin lispro therapy in secondary OAD failure. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:371-8.
33. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomized controlled trial. *The Lancet*, 2008;371:1073-84.
34. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A Direct Efficacy and Safety Comparison of Insulin Aspart, Human Soluble Insulin, and Human Premix Insulin (70/30) in patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1023-7.
35. White JR Jr, Campbell RK, Hirsch IB. Novel insulins and strict glycemic control. Analogues approximate normal insulin secretory response. *Postgrad Med* 2003;113:30-6.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Slaven Kokić, dr. med.

Klinička bolnica Split, Regionalni centar za dijabetes, Hrvatsko društvo za dijabetes HLZ-a

Šoltanska 1, 21000 Split

E-mail: kocić.slaven@gmail.com

Telefon: + 385 21 557 643