

Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Treating Type II Diabetes

TOMISLAV BOŽEK

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur, Zagreb;
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK U Hrvatskoj, kao i u svijetu, posljednjih se godina bilježi porast incidencije i prevalencije šećerne bolesti tipa 2. Poznata je činjenica da gotovo 50 % osoba oboljelih od šećerne bolesti ne postiže ciljeve liječenja, u pogledu kontrole glikemije, a kao mogući uzroci navode se kašnjenje u postavljanju dijagnoze te klinička inercija. Liječenje osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 sastoji se od primjene nefarmakoloških mjera liječenja i primjeni farmakoterapije. Novije skupine antihyperglikemika omogućuju povrh postizanja optimalne kontrole glikemije kardiovaskularnu i renalnu protekciju. Cilj liječenja šećerne bolesti nije samo postizanje dobre glukoregulacije već i sprječavanje i/ili usporavanje razvoja akutnih i kroničnih komplikacija bolesti te poboljšanje kvalitete života oboljelih osoba.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tipa 2, farmakoterapija, agonisti za GLP-1 receptor, agonist za GIP i GLP-1 receptor, SGLT-2 inhibitori, nefarmakološke mjere liječenja

SUMMARY In Croatia, as well as in the world, there has been an increase in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in recent years. It is a well-known fact that nearly 50% of individuals with diabetes do not achieve treatment goals regarding glycemic control, with possible causes including delays in diagnosis and clinical inertia. Treating individuals with type 2 diabetes involves the implementation of non-pharmacological treatment measures and pharmacotherapy. Newer classes of antihyperglycemic agents allow not only for optimal glycemic control but also for cardiovascular and renal protection. The goal of diabetes treatment is not only to achieve good glycoregulation but also to prevent and/or slow down the development of acute and chronic complications of the disease and to improve the quality of life of affected individuals.

KEY WORDS: type 2 diabetes, pharmacotherapy, GLP-1 receptor agonists, GIP and GLP-1 receptor agonist, SGLT-2 inhibitors, non-pharmacological treatment measures



Uvod

U Hrvatskoj, kao i u svijetu, bilježi se porast incidencije i prevalencije šećerne bolesti tipa 2. Incidencija, odnosno broj novih slučajeva šećerne bolesti raste, a isto tako i prevalencija, odnosno ukupan broj osoba s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2. Poražavajuća je činjenica da unatoč dostupnosti brojnih novih farmakoloških pripravaka oboljele osobe ne postižu ciljeve liječenja, niti postižu kontrolu glikemije, kao ni kontrolu devastirajućih komplikacija udruženih s nezadovoljavajućom glukoregulacijom. Dobro je poznato da gotovo do 60 % oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 ne postiže ciljeve u pogledu kontrole glikemije (1).

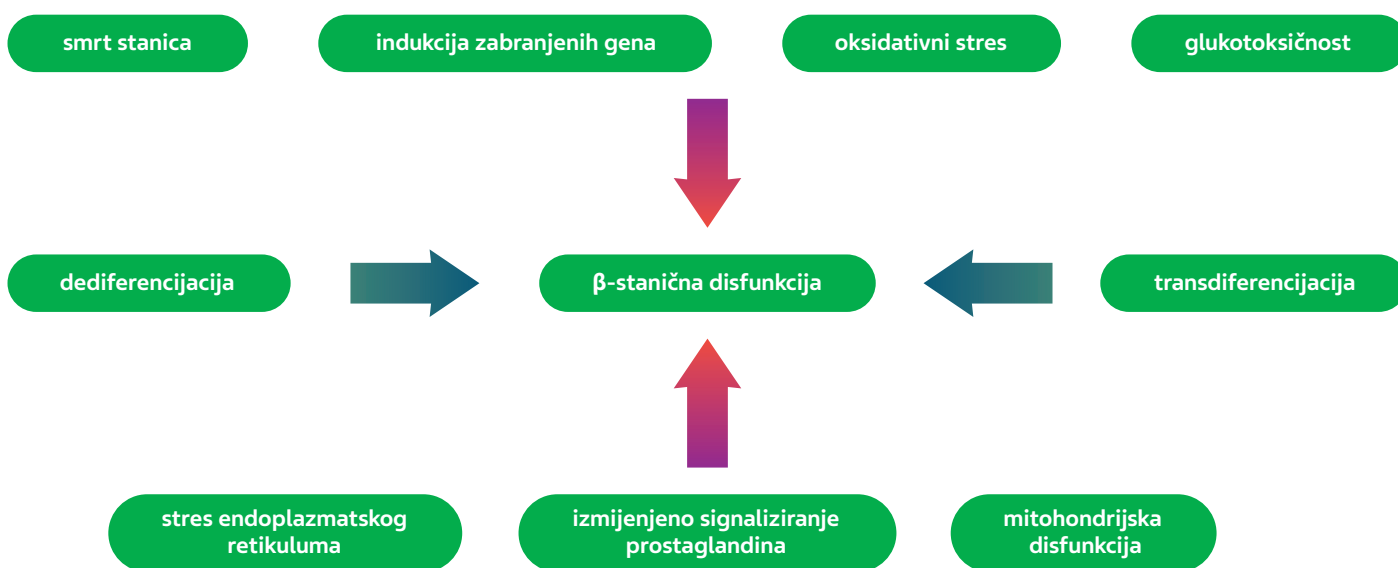
Svakako jedan dio neuspjeha krije se iza kašnjenja u postavljanju dijagnoze šećerne bolesti jer su se patofiziološki procesi koji su u podlozi nastanka šećerne bolesti već počeli odvijati, a drugi u kliničkoj inerciji, koju karakterizira odgoda intenziviranja terapije unutar određenoga vremenskog okvira, odnosno nepostizanje zadanih terapijskih ciljeva određenih kliničkim smjernicama. Unazad dva desetljeća poznata je činjenica o važnosti pravovremenog postizanja optimalne glukoregulacije već od trenutka otkrivanja šećerne bolesti tipa 2 jer se time sprječava nastanak kroničnih kako mikrovaskularnih tako i makrovaskularnih komplika-

cija, što ukazuje na važnost rane i striktno kontrole glikemije od samog trenutka postavljanja dijagnoze (2).

Uzimajući u obzir da danas raspolažemo brojnim skupinama lijekova, antihyperglikemika, koji se međusobno razlikuju s obzirom na mehanizam djelovanja, učinkovitosti u pogledu smanjenja razine glukoze, načinu primjene, kontraindikacijama te posjedovanju pleotropnih učinaka, omogućen je individualizirani pristup u skrbi osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Cilj liječenja šećerne bolesti nije samo postizanje dobre glukoregulacije već i sprječavanje i/ili usporavanje razvoja akutnih i kroničnih komplikacija bolesti te poboljšanje kvalitete života oboljelih osoba.

Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2

Šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) sastoji se od niza disfunkcija karakteriziranih hiperglikemijom, a nastaje kao rezultat kombinacije inzulinske rezistencije, nedovoljnog lučenja inzulina i prekomjernog ili neodgovarajućeg lučenja glukagona. Inzulinska rezistencija, koja se pripisuje povišenim razinama slobodnih masnih kiselina i proinflammatornih citokina u plazmi, dovodi do smanjenog transporta glukoze u mišićne stanice, povećane proizvodnje glukoze u jetri i povećane razgradnje masti. Uloga viška glukagona ne može se

SLIKA 1. Složeni mehanizmi i interakcije β -stanične disfunkcije

podcijeniti; doista, šećerna bolest 2 je parakrinopatija otočiča gušterače u kojoj se gubi recipročan odnos između alfa stanica koje luče glukagon i beta-stanica koje luče inzulin, što dovodi do hiperglukagonemije i time posljedične hiperglikemije (3).

Da bi se razvila šećerna bolest tipa 2, moraju postojati i inzulinska rezistencija i nedovoljna sekrecija inzulina. Primjerice, većinom osobe s prekomjernom tjelesnom masom imaju inzulinsku rezistenciju, ali šećerna se bolest razvija samo kod onih koji ne mogu dovoljno povećati sekreciju inzulina kako bi kompenzirali svoju inzulinsku rezistenciju. Njihove koncentracije inzulina mogu biti visoke, a opet neprimjerno niske za razinu glikemije.

Tradicionalno, disfunkcija β -stanica pripisuje se gubitku mase β -stanica zbog iscrpljenosti β -stanica u stanju produženih povišenja glukoze i sekrecije inzulina, kao i apoptoze β -stanica uzrokovane glukotoksičnošću i lipotoksičnošću (4 – 6).

Međutim, sugerira se da bi oštećena funkcija β -stanica mogla biti rezultat složenijih mehanizama i interakcija, što je prikazano na slici 1. (5).

Jedan od predloženih mehanizama je dediferencijacija β -stanica, proces definiran kao gubitak transkripcijskih faktora koji definiraju β -stanice (8). Takav gubitak identiteta β -stanica može se dogoditi kao rezultat glukotoksičnosti (9). Drugi mehanizam je transdiferencijacija β -stanica, što je proces pretvaranja jedne terminalno diferencirane vrste stanica u drugu (10).

Kronična hiperglikemija može rezultirati glukotoksičnošću koja potiče razvoj i napredovanje šećerne bolesti tipa 2 (11, 12).

Mitohondrijska disfunkcija je još jedan faktor koji može dovesti do disfunkcije β -stanica, kao što se vidi u šećernoj bo-

lesti tipa 2, te je primijećeno da su mitohondriji kod ljudi sa šećernom bolešću tipa 2 manji, fragmentirani i otečeni (13 – 16).

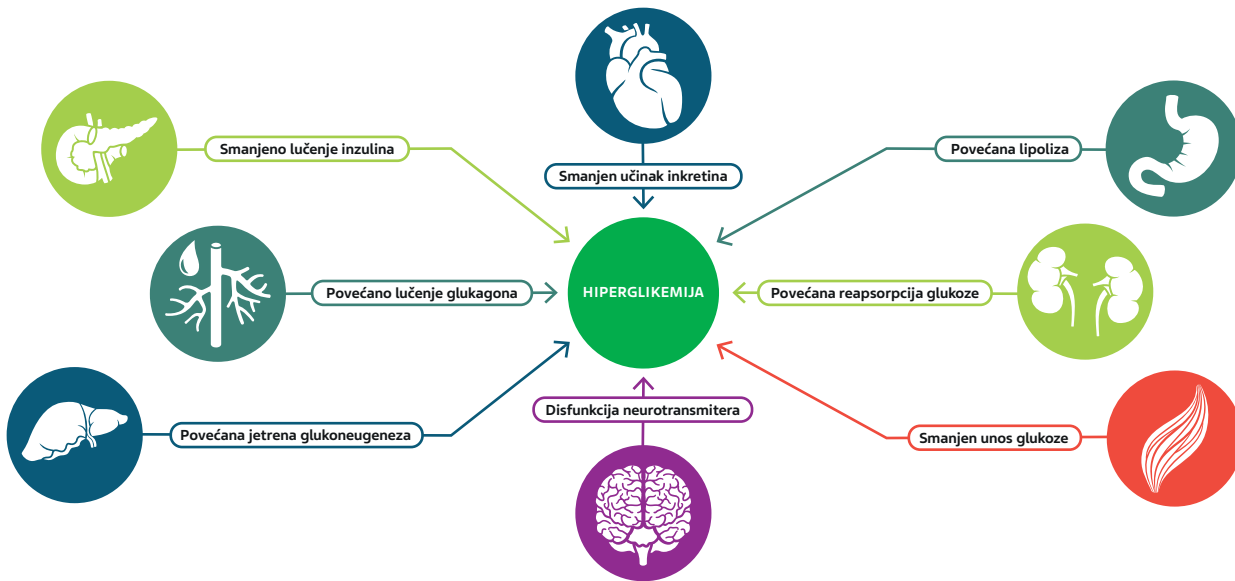
Kod produljenog trajanja šećerne bolesti tipa 2 može doći do atrofije gušterače. Studija Philippea i suradnika koristila je nalaze kompjuterizirane tomografije, rezultate testa stimulacije glukagonom i mjerenja fekalne elastaze-1 kako bi potvrdila smanjeni volumen gušterače kod osoba s medijanom trajanja šećerne bolesti od 15 godina (raspon 5 – 26 godina). To također može objasniti povezani egzokrini deficit koji se opaža kod produljenog trajanja dijabetesa (17).

Prof. Ralph DeFronzo predložio je “zloslutni oktet” od osam čimbenika koji doprinose patofiziologiji dijabetesa tipa 2: smanjena sekrecija inzulina, smanjeni inkretinski učinak, povećana lipoliza, povećana reapsorpcija glukoze, smanjena utilizacija glukoze, disfunkcija neurotransmitera, povećana hepatska proizvodnja glukoze i povećana sekrecija glukagona (18) (slika 2.).

UKPDS studija je jasno pokazala da u trenutku postavljanja dijagnoze ŠBT2 permanentno opada funkcija β -stanica iz godine u godinu. Kada bi aproksimativno povukli pravac (točkasta linija), dobili bismo vrijednost kada su β -stanice bile u punoj funkciji (odnosno kada apoptoza još nije uništila stanice). To razdoblje traje uobičajeno oko 10 godina i to vrijeme nazivamo predijabetesom. **Smanjenje funkcije β -stanica prikazano u UKPDS-u ukazuje na progresivnu prirodu šećerne bolesti tipa 2** (graf 1.) (19).

Prekomjerna konzumacija kalorija i pozitivna energetska ravnoteža dovode do povećane akumulacije lipida, pretilosti i povezanih komorbiditeta (20). Disfunkcija dugotrajnog skladištenja masti u bijelome masnom tkivu, zbog nemogućnosti potkožnoga masnog tkiva da se pravilno širi putem hiperplazije, može dovesti do povećanoga kardiometabolič-

SLIKA 2. Osam faktora koji doprinose patofiziologiji šećerne bolesti tipa 2

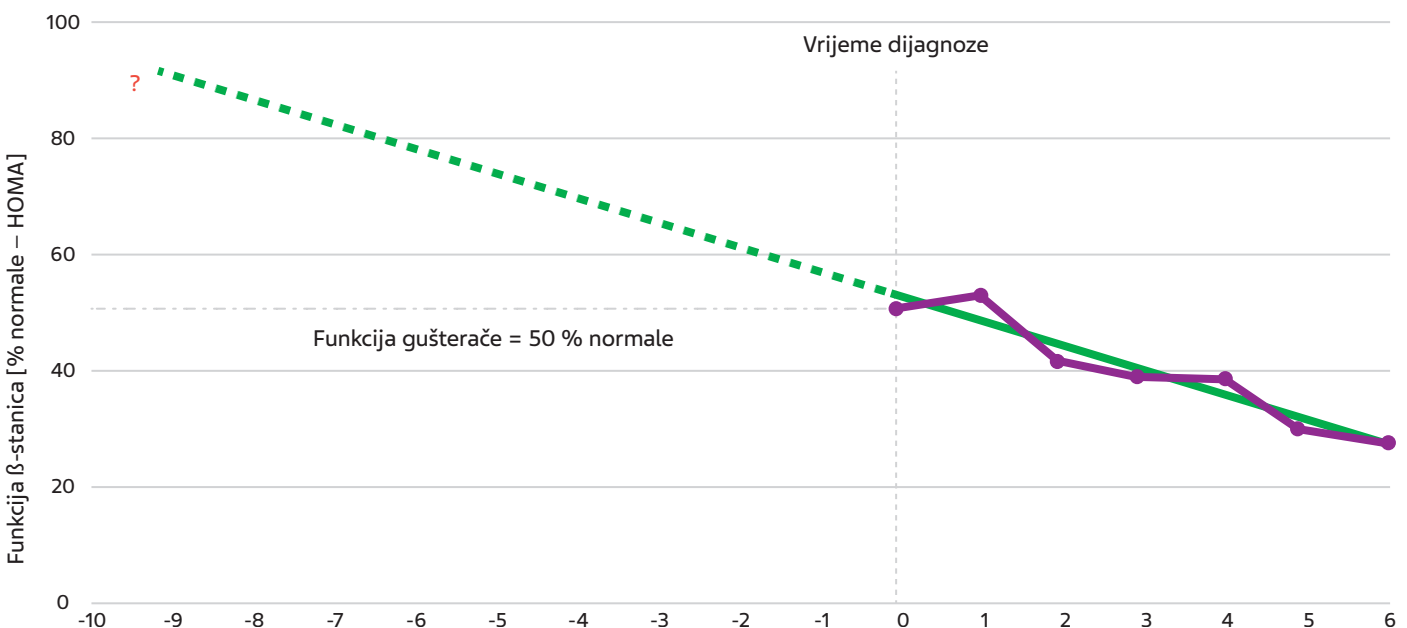


kog rizika i bolesti povezanih s pretilošću kao što je šećerna bolest tipa 2 (21). Dokazi proizašli iz kliničkih istraživanja sugeriraju da je raspodjela masnog tkiva važan faktor u ukupnome metaboličkom zdravlju. Povećana gluteofemoralna debljina i povećana masnoća nogu povezana je s visokom osjetljivošću na inzulin i visokom sekrecijom inzulina (21, 22). S druge strane, povećana visceralna i supkutana abdominalna masnoća te visoki sadržaj masnoće u jetri mogu se povezati s višim kardiometaboličkim rizikom. Povećana visceralna masnoća povezana je s disreguliranom sekrecijom adipokina, upalom, povećanim razinama masnih kiselina u krvi i ektopičnim odlaganjem lipida u organima kao što su

gušterača, jetra i mišići, čime se povećava rizik od šećerne bolesti tipa 2 (21, 23).

Potkožno abdominalno masno tkivo dijeli se *Scarpa* fascijom na površinsko potkožno masno tkivo, koje ima povoljan metabolički profil, i duboko potkožno masno tkivo, koje predstavlja jak neovisan rizik od inzulinske rezistencije zbog visoke ekspresije proinflammatoryh, lipogenih, lipolitičkih gena i visokog sadržaja zasićenih masnih kiselina (21, 23). Dokazi sugeriraju da se duboko potkožno masno tkivo značajnije širi s povećanjem ukupne tjelesne mase čineći ga prevladavajućim potkožnim abdominalnim masnim tkivom kod pretilih pacijenata (23).

GRAF 1. Smanjenje funkcije β-stanica



Prilagođeno prema ref. 17.

Loša glukoregulacija u osobe sa šećernom bolešću tipa 2 povezana je s nizom mikrovaskularnih, makrovaskularnih i neuropatskih komplikacija. Šećerna bolest je kronična bolest progresivnoga karaktera koja zahtijeva dugotrajnu medicinsku skrb kako bi se ograničio razvoj njezinih razornih komplikacija i kako bi se one liječile kada se pojave.

Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Osnovni principi u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uključuju edukaciju oboljelih osoba uz potrebu za provođenjem samokontrole glikemije, dijabetičku prehranu, redovitu fizičku aktivnost uz medikamentozno liječenje individualizirano s obzirom na fazu šećerne bolesti kao i pridružene komorbiditete i komplikacije.

Farmakološke metode liječenja

Metformin

Metformin smanjuje bazalne i postprandijalne razine plazmatske glukoze. Njegovi mehanizmi djelovanja razlikuju se od onih drugih klasa oralnih antidijabetika; metformin djeluje smanjenjem hepatičke glukoneogeneze. Također smanjuje intestinalnu apsorpciju glukoze i poboljšava osjetljivost na inzulin povećavajući periferni unos i iskorištavanje glukoze.

Bolesnici koji uzimaju metformin pokazali su značajna poboljšanja u glikiranome hemoglobinu te u lipidnom profilu, posebno kada su početne vrijednosti abnormalno povišene. Osim toga, metformin je antihyperglikemik koji pouzdano olakšava umjereno mršavljenje.

Metformin predstavlja prvu liniju liječenja šećerne bolesti tipa 2, od samog trenutka postavljanja dijagnoze.

Tiazolidinedioni (ili glitazoni)

Inzulinska rezistencija je bitna patofiziološka komponenta u tipu 2 šećerne bolesti. Mehanizam putem kojeg tiazolidinedioni (TZD) smanjuju inzulinsku rezistenciju uključuje vezivanje za peroksisomalni proliferator-aktivirani receptor (PPAR) γ , transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju specifičnih gena, posebno u masnom tkivu. Najznačajnija prednost TZD-a (pioglitazon i rosiglitazon) je u tome što povećavaju osjetljivost na inzulin, ne uzrokuju hipoglikemiju kao monoterapija i nisu kontraindicirani kod pacijenata s bubrežnom bolešću. U pogledu učinkovitosti, TZD-i učinkovito smanjuju glikirani hemoglobin kao mono- ili kombinirana terapija te pokazuju korisne učinke na lipidni profil.

TZD-i su dobro poznati po svojoj učinkovitosti u prevenciji dijabetesa kod osoba s visokim rizikom i u održavanju trajnosti osjetljivosti na inzulin. Međutim, zadržavanje tekućine, edem i rizik od pogoršanja srčane insuficijencije glavne su nuspojave TZD-a. Osim toga, neodgovorena kritična pitanja ostaju sigurnost kardiovaskularnog sustava (zbog po-

goršanja srčanog popuštanja), povezanost s određenim vrstama raka (npr. rak mokraćnog mjehura), makularni edem i osteoporozna kod žena. Stoga je potrebna klinička procjena kod uporabe TZD-a.

Sulfonilureja

Sulfonilureje su sekretagozi inzulina koji potiču oslobađanje inzulina iz beta-stanica gušterače i vjerojatno imaju najveću učinkovitost za snižavanje glikemije od svih oralnih agensa. Međutim, taj učinak je samo kratkotrajan i brzo nestaje. Sulfonilureje obično mogu smanjiti HbA1c za 1 – 2 % te koncentracije glukoze u plazmi za otprilike 20 %.

Općenito su dobro podnošljivi, a hipoglikemija je najčešća nuspojava. Preparati sulfonilureje danas se sve manje primjenjuju zbog visokog rizika od hipoglikemija i iscrpljivanja beta-stanica te drugih nuspojave.

Štoviše, u standardima skrbi o dijabetesu za 2025. koje je izdalo Američko dijabetološko udruženje (engl. *American Diabetes Association*, ADA), ažurirana je preporuka koja naglašava da se lijekovi s poznatim rizikom od fraktura, poput glitazona i sulfonilureja, trebaju izbjegavati, posebno kod pacijenata s povećanom vjerojatnošću frakture (24).

DPP-4 inhibitori

Dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) inhibitori značajno utječu na aktivnost inkretina povećanjem razina endogenih aktivnih peptida u cirkulaciji. Primarni učinci povezani s inhibicijom DPP-4 pripisuju se povišenim razinama glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1). Enzim DPP-4, koji je rasprostranjen u organizmu, i nalazi se u endotelnim stanicama, imunološkom sustavu i raznim drugim tkivima, posjeduje ključnu ulogu u metabolizmu glukoze deaktivirajući inkretinske hormone kao što su GLP-1 i o glukozu ovisnog inzulino-tropnog polipeptida (GIP). Blokiranje DPP-4 produžuje poluvijek GLP-1 poboljšavajući lučenje inzulina i smanjujući sekreciju glukagona na način ovisan o glukozu. Osim njihove uloge u regulaciji glukoze, GLP-1 i GIP također imaju kardiovaskularne koristi, uključujući poboljšanje endotelne funkcije, smanjenje oksidativnog stresa i pružanje protuupalnih učinaka (25, 26). Međutim, u studijama kardiovaskularne sigurnosti DPP-4 inhibitori su pokazali kardiovaskularnu sigurnost u odnosu na placebo, ali bez dokazanih korisnih učinaka (27).

Najčešće nuspojave povezane s primjenom DPP-4 inhibitora uključuju nazofaringitis, osip na koži i blage gastrointestinalne smetnje. Osim toga, ova klasa lijekova nema značajan utjecaj na tjelesnu masu. DPP-4 inhibitori povećavaju razine GLP-1 od dva do tri puta, u usporedbi s deset puta većim povećanjem koje se primjećuje s agonistima receptora GLP-1. Unatoč brojnim prednostima DPP-4 inhibitori su manje učinkoviti u smanjenju razine HbA1c u usporedbi s agonistima receptora GLP-1 (28).

SGLT-2 inhibitori

Kotransporter natrij-glukoza 2 (SGLT2), koji se nalazi u proksimalnom tubulu bubrega, igra ključnu ulogu u reapsorpciji glukoze prenoseći glukozu iz lumena bubrežnog tubula u epitelne stanice koje oblažu tubul. SGLT2 inhibitori djeluju blokirajući aktivnost ovog proteina, što rezultira nižim razinama glukoze u krvotoku. Kliničke studije provedene sa SGLT2 inhibitorima dosljedno su pokazale njihovu učinkovitost u snižavanju razine glukoze u plazmi, sa smanjenjem HbA1c u rasponu od 0,5 do 0,9 % nakon 12 mjeseci terapije. Osim toga, natriuretski i diuretski učinak pridonio je klinički značajnom smanjenju sistoličkoga krvnog tlaka od otprilike 2,5 – 5,0 mm Hg te prosječnom gubitku tjelesne mase od 2 kg (29).

SGLT2 inhibitori preporučuju se kao komponenta holističkog pristupa liječenja osoba sa šećernom bolešću jer ne samo da dovode do smanjenja razine glukoze u plazmi već su također pokazali u brojnim studijama smanjenje rizika od progresije kronične bolesti bubrega kao i komplikacija kardiovaskularnih bolesti, u prvom redu srčanog popuštavanja (30, 31).

Genitalne infekcije su značajna nuspojava primjene SGLT2 inhibitora, koja prvenstveno proizlazi iz glukozurije, čime se osigurava okruženje pogodno za rast patogena. Glavni su etiološki uzročnici ovih infekcija, povezanih sa SGLT2 inhibitorima, gljivice. Ove infekcije su češće zabilježene kod žena (10 %) u usporedbi s muškarcima, gdje incidencija varira od 2 % do 3 % (30, 31). Druge rijetke nuspojave uključuju dijabetičku ketoacidozu, posebno kod pacijenata koji koriste inzulin ili prolaze kirurške zahvate (32, 33).

Agonisti GLP-1 receptora

GLP-1 je intestinalni peptid koji luče epitelne L-stanice kao odgovor na unos hranjivih tvari, posebno glukoze i lipida. GLP-1 ima fiziološke učinke na različite organe. Kao inkretin, poboljšava sekreciju inzulina ovisnu o glukozu, potiče neogenezu, a inhibira apoptozu β -stanica te suprimira lučenje glukagona iz α -stanica (kako je zabilježeno u studijama na glodavcima). Osim toga, GLP-1 utječe na druga tjelesna tkiva i organe, uključujući želudac (usporavajući pražnjenje želuca), srce (djelujući kardioprotektivno), te masno tkivo i skeletne mišiće (poboljšavajući unos glukoze), a također djeluje i centralno na neurone u hipotalamusu izazivajući osjećaj sitosti (34 – 36). Terapija s agonistima GLP-1 receptora suzbija apetit, što rezultira gubitkom tjelesne mase. To zauzvrat ima širok utjecaj na poboljšanje kvalitete života pacijenata i smanjenje rizika od kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija.

Različiti agonisti GLP-1 receptora odobreni su za liječenje šećerne bolesti tipa 2, uključujući eksenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid i semaglutid. Ovi lijekovi se prvenstveno primjenjuju supkutano iako je dostupna i oralna formulacija

semaglutida (37). Znanstvene studije pokazale su da GLP-1 analozi poboljšavaju glikemijsku kontrolu kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dodatno doprinose smanjenju sistoličkoga arterijskog tlaka. Dugotrajni agensi unutar ove klase lijekova povezani su s učinkovitijim smanjenjem glukoze i imaju manje gastrointestinalnih nuspojava u usporedbi s kratkodjelujućim lijekovima. Od nuspojava koje su do sada identificirane, mučnina i povraćanje su najčešći, a osim toga, nazofaringitis i glavobolje mogu se povremeno pojaviti (38). Liraglutid, semaglutid i dulaglutid u studijama kardiovaskularne sigurnosti pokazali su redukciju kardiovaskularnog rizika u odnosu na placebo, dok je semaglutid pokazao i povoljan učinak redukciju rizika od bubrežnih ishoda u odnosu na placebo (39, 40, 41).

Agonist receptora za GIP i GLP-1 – tirzepatid

Tirzepatid je za sada jedini predstavnik ove nove skupine lijekova, koju karakterizira dualni agonizam receptora inzulotropnog polipeptida ovisnog u glukozu (GIP) i GLP-1 receptora, što rezultira poboljšanom kontrolom razine glukoze u plazmi i značajnim smanjenjem tjelesne mase. Afinitet tirzepatida za GIP receptor je jednak afinitetu endogenoga GIP-a, dok je njegov afinitet za GLP-1 receptor pet puta niži od afiniteta endogenoga GLP-1.

Osim toga, tirzepatid ima blagotvorne učinke na krvni tlak, LDL kolesterol i razinu triglicerida, što sugerira moguću ulogu u smanjenju rizika od komplikacija povezanih sa šećernom bolešću tipa 2 (42 – 44).

Kliničke studije, uključujući seriju SURPASS ispitivanja, pokazale su da tirzepatid značajno smanjuje razinu glikiranoga hemoglobina (HbA1c) te tjelesnu masu. Tirzepatid dovodi do prosječnog smanjenja HbA1c za 1,5 % do 2,5 %, ovisno o dozi (5 mg, 10 mg, 15 mg) i početnim vrijednostima. Većina pacijenata postiže ciljne vrijednosti HbA1c < 7 % (43). Uz snižavanje glikemije, tirzepatid značajno smanjuje tjelesnu masu, s prosječnim gubitkom od 7 do 15 kg, također ovisno o dozi. Kod osoba s pretilošću bez dijabetesa (SURMOUNT-1 studija) zabilježeno je i više od 20 % smanjenja tjelesne mase u nekih ispitanika (45). Osim toga, tirzepatid također utječe na smanjenje krvnog tlaka i lipida. Neželjeni događaji zabilježeni u obje skupine liječenja su bili slični, prvenstveno vezani uz blage do umjerene gastrointestinalne simptome (46). Sigurnosni profil tirzepatida je u skladu s onim što je zabilježeno za agoniste GLP-1 receptora (47).

Nefarmakološke mjere liječenja

Nefarmakološke mjere liječenja važan su dio skrbi osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Nedavna istraživanja podržavaju holistički, integrativni pristup u regulaciji šećerne bolesti tipa 2 kombinirajući farmakološke mjere liječenja s promjenama životnog stila i psihosocijalnim intervencijama (48). Tablica 1. prikazuje nefarmakološke mjere liječenja.

Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost ima vrlo važnu ulogu u liječenju šećerne bolesti. Što je još važnije, recentna istraživanja pokazuju da osim same tjelesne aktivnosti, važnu ulogu ima i vrsta aktivnosti koja se provodi. Redovito provođenje vježbi snage pokazalo je poboljšanje kontrola glikemije, inzulinske osjetljivosti kao i funkcije mišića kod pojedinaca s tipom 2 šećerne bolesti. U cilju postizanja bolje kontrole glukoze u plazmi i poboljšanju cjelokupnoga metaboličkog zdravlja upravo se kombinacija aerobnih vježbi i vježbi snage smatra učinkovitijom od provođenja samo vježbi snage ili samo aerobne aktivnosti (49).

Dijetalne intervencije

Kod osoba s predijabetesom i šećernom bolešću tipa 2 dijeta s niskim sadržajem kalorija i visokim udjelom proteina poboljšavaju metabolizam glukoze kao i druge kardio-metaboličke ishode, neovisno od izvora proteina (bilo da su životinjskog ili biljnog podrijetla) (50).

Metaanaliza je jasno pokazala da je mediteranska prehrana učinkovita forma dijetetske intervencije u poboljšanju glikemijske kontrole, a dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata postigla je najbolji rezultat u antropometrijskim mjerenjima kod osoba s tipom 2 šećerne bolesti udruženo s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću (51).

Barijatrijska kirurgija

Šećerna bolest tipa 2 često se javlja udruženo s prekomjernom tjelesnom masom, odnosno pretilošću. Vjeruje se da je barijatrijska kirurgija učinkovita u liječenju šećerne bolesti tipa 2 kao i pretilosti (52).

Očigledno je da operacije poput *sleeve* resekcije želuca, Roux-en-Y želučane prenosnice te podesive želučane vrpce imaju potencijal izazvati remisiju šećerne bolesti tipa 2. Faktori poput dobi, početnog indeksa tjelesne mase, HbA1c,

uporabe antidijabetičkih lijekova i trajanja šećerne bolesti imaju veliku ulogu u postizanju remisije šećerne bolesti primjenom barijatrijske kirurgije (53). Manje je vjerojatno da će primjena barijatrijske kirurgije rezultirati remisijom kod bolesnika koji su na inzulinskoj terapiji te kod duljeg trajanja šećerne bolesti (54).

Bihevioralne i psihološke intervencije

Dobro je poznato da psihološki faktori mogu značajno utjecati na regulaciju šećerne bolesti. Nedavne studije naglasile su važnost integracije psiholoških intervencija sa standardnom skrbi kod osoba sa šećernom bolešću. Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) je dokazano učinkovit terapijski modalitet za osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2. Rezultati metaanalize ukazuju na značajno smanjenje HbA1c, razine glukoza u plazmi natašte te dijastoličkoga arterijskog tlaka kod osoba sa šećernom bolešću koje su bile liječene primjenom kognitivno-bihevioralne terapije (55).

Rezultati metaanalize pokazali su da su bihevioralne strategije imale bolji učinak na glikemijsku kontrolu, a kognitivne strategije na depresivne simptome (56).

Hiperbarična oksigenoterapija

Većina studija je pokazala smanjenje razine glukoze u plazmi nakon hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) u osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Uz to, neka su istraživanja pokazala značajno smanjenje HbA1c nakon HBOT-a. Mehanizam koji leži u pozadini smanjenja razine glukoze u plazmi prvenstveno je povezan s poboljšanom osjetljivošću na inzulin, a ne s povećanjem sekrecije inzulina (57). HBOT se također opisuje u kontekstu liječenja ulkusa ekstremiteta kod osoba sa šećernom bolešću.

U pogledu primjene HBOT-a rezultati nekoliko studija ukazuju na niske ili umjerene razine preporuke, no svakako su nužna daljnja istraživanja.

TABLICA 1. Nefarmakološke mjere liječenja šećerne bolesti tipa 2

NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2	
VRSTA MJERE – LIJEČENJA	POZITIVNI UČINCI MJERE LIJEČENJA
Tjelesna aktivnost	Poboljšanja u glikemijskoj kontroli, osjetljivosti na inzulin i funkciji mišića.
Dijetalne intervencije	Poboljšanja u metabolizmu glukoze i kardiometaboličkim ishodima.
Barijatrijska kirurgija	Mogućnost remisije i gubitka tjelesne mase kod pretilih osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.
Bihevioralne i psihološke intervencije	Smanjenja HbA1c, razine glukoze u plazmi natašte i poboljšanja u mentalnom zdravlju.
Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT)	Mogućnost smanjenja razine glukoze u plazmi i HbA1c.
Probiotici	Poboljšanja u glikemijskom profilu i kardiometaboličkom zdravlju.

Probiotici

Primjena probiotika i sinbiotika pozitivno utječe na profil glikemije u osoba s predijabetesom i šećernom bolešću tipa 2 (58). Liječenje probiotikom može smanjiti glikirani hemoglobin A1c, razinu glukoze u plazmi natašte uz smanjenje inzulinske rezistencije (HOMA-IR) kod pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti (59). Dodatno, unos probiotika ili sinbiotika može poslužiti kao učinkovita intervencija za poboljšanje kardiometaboličkog zdravlja, smanjenjem upale i oksidativnog stresa kod osoba s predijabetesom i šećernom bolešću tipa 2 (60).

Zaključak

Glavni patomehanizmi razvoja tipa 2 šećerne bolesti su nedostatak proizvodnje inzulina i inzulinska rezistencija u tjelesnim tkivima. Poremećaj sinteze inzulina može se pripisati smrti β -stanica ili disfunkciji β -stanica, što može biti rezultat nekoliko različitih mehanizama poput dediferencijacije i transdiferencijacije β -stanica, indukcije zabranjenih gena, utjecaja oksidativnog ili stresnog stanja endoplazmatskog retikuluma, kao i mitohondrijske disfunkcije. Prema *ADA Standards of Care in Diabetes – 2025*, farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2 započinje metforminom kao osnovnim lijekom, osim ako postoje kontraindikacije, a terapija se brzo individualizira ovisno o ciljevima, rizicima i komorbiditetima. Kod osoba s kardiovaskularnim bolestima, zatajenjem srca ili kroničnom bubrežnom bolesti, preporučuje se uvođenje SGLT2 inhibitora i/ili GLP1 receptor agonista s dokazanim kardiorenalnim povoljnim učincima, neovisno o razini HbA1c i bez obzira na terapiju metforminom. Kod pretilih osoba terapija treba uključiti GLP1 agoniste ili dualne GIP/GLP1 agoniste (poput tirzepatida). Ovaj pristup omogućuje snažnu glikemijsku kontrolu, kardioprotekciju i očuvanje funkcije bubrega, s istodobnim smanjenjem rizika hipoglikemije i nakupljanja tjelesne mase. Nedavno su uvedeni brojni učinkoviti lijekovi za liječenje šećerne bolesti

tipa 2. Nove terapijske opcije ne samo da osiguravaju snažnu glikemijsku kontrolu već potenciraju gubitak tjelesne mase te nisu povezani s rizikom od hipoglikemije. Kao rezultat, pridonose poboljšanju kvalitete života za pojedince sa šećernom bolešću tipa 2 i povezanim komplikacijama. Također, valja spomenuti nefarmakološke metode liječenja, uključujući odgovarajuću tjelesnu aktivnost, uravnoteženu prehranu te ponašajne i psihološke intervencije. Moguće komplikacije šećerne bolesti uključuju kroničnu bubrežnu bolest, srčani udar, moždani udar i razvoj neuropatije, retinopatije, kao i mnoge druge koje s današnjim farmakoterapijskim opcijama možemo učinkovito prevenirati, odnosno usporiti progresiju već nastalih.

LITERATURA

- Lautsch Dboggs R, Wang T et al. Individualized HbA1c Goals, and Patient Awareness and Attainment of Goals in Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Multinational Survey. *Adv Ther.* 2021 Dec 24;39(2): 1016-1032
- Pratley RE. The Early Treatment of Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 2013; Vol 126; 9A.
- Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 14;107(37):16009-12. doi: 10.1073/pnas.1006639107.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003 Jan;52(1):102-10. doi: 10.2337/diabetes.52.1.102.
- Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ i sur. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425.
- Cerf ME. High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. *Pediatr Diabetes.* 2015 Mar;16(2):71-8. doi: 10.1111/pedi.12137.
- Fontés G, Zarrouki B, Hagman DK, Latour MG, Semache M, Roskens V i sur. Glucolipotoxicity age-dependently impairs beta cell function in rats despite a marked increase in beta cell mass. *Diabetologia.* 2010 Nov;53(11):2369-79. doi: 10.1007/s00125-010-1850-5.
- Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 9;19(9):81. doi: 10.1007/s11892-019-1196-4.
- Weir GC, Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. β -cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? *Islets.* 2013 Sep-Dec;5(5):233-7. doi: 10.4161/isl.27494.
- Spijker HS, Ravelli RB, Mommaas-Kienhuis AM, van Apeldoorn AA, Engelse MA, Zaldumbide A i sur. Conversion of mature human β -cells into glucagon-producing α -cells. *Diabetes.* 2013 Jul;62(7):2471-80. doi: 10.2337/db12-1001.
- Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 May;29(3):351-66. doi: 10.1210/er.2007-0023.
- Bensellam M, Laybutt DR, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Nov 25;364(1-2):1-27. doi: 10.1016/j.mce.2012.08.003.
- Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biol.* 2017 Apr;11:637-645. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.013.
- Maechler P, Li N, Casimir M, Vetterli L, Frigerio F, Brun T. Role of mitochondria in beta-cell function and dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 2010;654:193-216. doi: 10.1007/978-90-481-3271-3_9.
- Wang J, Yang X, Zhang J. Bridges between mitochondrial oxidative stress, ER stress and mTOR signaling in pancreatic β cells. *Cell Signal.* 2016 Aug;28(8):1099-104. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.05.007.
- Stiles L, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics and morphology in beta-cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;26(6):725-38. doi: 10.1016/j.beem.2012.05.004.
- Philippe MF, Benabadi S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas.* 2011 Apr;40(3):359-63. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182072032.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028.
- 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 Nov;44(11):1249-58. Erratum in: *Diabetes* 1996 Nov;45(11):1655.
- Stanhope KL, Goran MI, Bosy-Westphal A, King JC, Schmidt LA, Schwarz JM i sur. Pathways and mechanisms linking dietary components to cardiometabolic disease: thinking beyond calories. *Obes Rev.* 2018 Sep;19(9):1205-1235. doi: 10.1111/obr.12699.
- Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):616-627. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30110-8.
- Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017 Aug 1;26(2):292-300. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.
- Marinou K, Hodson L, Vasan SK, Fielding BA, Banerjee R, Brismar K i sur. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men. *Diabetes Care.* 2014;37(3):821-9. doi: 10.2337/dc13-1353.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S6-S13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
- Singhal S, Manikrao Patil V, Verma S, Masand N. Recent advances and structure-activity relationship studies of DPP-4 inhibitors as anti-diabetic agents. *Bioorg Chem.* 2024 May;146:107277. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107277.
- Patoulis DI, Boulmpou A, Teperikidis E et al. Cardiovascular efficacy and safety of dipeptidyl peptidase -4 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *World J Cardiol.* 2021 Oct 26;13(10):585-592
- Tsimihodimos V, Karanatsis N, Tzavela E, Elisaf M. Antidiabetic Drugs and the Kidney. *Curr Pharm Des.* 2017;23(41):6310-6320. doi:

- 10.2174/1381612823666170307103222.
29. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):262-276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5.
 30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
 31. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondun N, Shaw W i sur. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):691-704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
 32. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Aug;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670.
 33. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):348-355. doi: 10.1111/dom.12825.
 34. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr;18(4):317-32. doi: 10.1111/dom.12596.
 35. Lim GE, Huang GJ, Flora N, LeRoith D, Rhodes CJ, Brubaker PL. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell. *Endocrinology*. 2009 Feb;150(2):580-91. doi: 10.1210/en.2008-0726.
 36. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U i sur. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*. 2002 Nov;143(11):4397-408. doi: 10.1210/en.2002-220405.
 37. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022 Dec 13;146(24):1882-1894. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595.
 38. Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 21;24(13):10449. doi: 10.3390/ijms241310449.
 39. Karimi MA, Gholami Chahkand MS, Dadkhah PA, Sheikhzadeh F, Yaghoubi S, Esmaeilpour Moallem F i sur. Comparative effectiveness of semaglutide versus liraglutide, dulaglutide or tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025 May 15;16:1438318. doi: 10.3389/fphar.2025.1438318.
 40. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022 Dec 13;146(24):1882-1894. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595.
 41. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G i sur. FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
 42. Santulli G. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):e17. doi: 10.1056/NEJM2114590.
 43. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther*. 2021 Jan;12(1):143-157. doi: 10.1007/s13300-020-00981-0.
 44. De Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):3-17. doi: 10.1111/dom.14831.
 45. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH i sur. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab*. 2025 May;27(5):2720-2729. doi: 10.1111/dom.16275. Epub 2025 Feb 25. Erratum in: *Diabetes Obes Metab*. 2025 Aug 20. doi: 10.1111/dom.70050.
 46. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK i sur. SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
 47. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L i sur. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7.
 48. Wang X, Kang J, Liu Q, Tong T, Quan H. Fighting Diabetes Mellitus: Pharmacological and Non-pharmacological Approaches. *Curr Pharm Des*. 2020;26(39):4992-5001. doi: 10.2174/1381612826666200728144200.
 49. Samsudeen H, De Varaj SP, Kandasamy K. Unraveling the Therapeutic Potential of Muscle Strengthening Exercises for Reversing Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2025;21(3):7-12. doi: 10.2174/0115733998275876240125064716.
 50. Rodrigo-Carbó C, Madinaveitia-Nisarre L, Pérez-Calahorra S, Gracia-Rubio I, Cebollada A, Galindo-Lalana C i sur. Low-calorie, high-protein diets, regardless of protein source, improve glucose metabolism and cardiometabolic profiles in subjects with prediabetes or type 2 diabetes and overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Jan;27(1):268-279. doi: 10.1111/dom.16013.
 51. Yuan Y, Chen C, Liu Q, Luo Y, Yang Z, Lin Y i sur. A network meta-analysis of the comparative efficacy of different dietary ap-

- proaches on glycaemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus and overweight or obesity. *Food Funct.* 2024 Dec 9;15(24):11961-11974. doi: 10.1039/d4fo00337c.
52. Kermansaravi M, Chiappetta S, Kassir R, Bosco A, Giudicelli X, Lainas P i sur. Efficacy of One Anastomosis Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Obes Surg.* 2024 Dec;34(12):4555-4562. doi: 10.1007/s11695-024-07564-z.
 53. Balasubaramaniam V, Pouwels S. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) after Sleeve Gastrectomy (SG), One-Anastomosis Gastric Bypass (OAGB), and Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB): A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2023 May 19;59(5):985. doi: 10.3390/medicina59050985.
 54. Sadeghi S, Hosseinpanah F, Khalaj A, Ebadinejad A, Mahdavi M, Valizadeh M i sur. Remission and relapse of diabetes after sleeve gastrectomy and one-anastomosis gastric bypass: The Tehran Obesity Treatment Study. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Dec;26(12):6007-6015. doi: 10.1111/dom.15974.
 55. Li Y, Storch EA, Ferguson S, Li L, Buys N, Sun J. The efficacy of cognitive behavioral therapy-based intervention on patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jul;189:109965. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109965.
 56. Yang X, Li Z, Sun J. Effects of Cognitive Behavioral Therapy-Based Intervention on Improving Glycaemic, Psychological, and Physiological Outcomes in Adult Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Psychiatry.* 2020 Jul 28;11:711. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00711.
 57. Baitule S, Patel AH, Murthy N, Sankar S, Kyrrou I, Ali A i sur. A Systematic Review to Assess the Impact of Hyperbaric Oxygen Therapy on Glycaemia in People with Diabetes Mellitus. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 19;57(10):1134. doi: 10.3390/medicina57101134.
 58. Naseri K, Saadati S, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Ghaemi F, Pashayee-Khamene F i sur. Probiotics and synbiotics supplementation improve glycemic control parameters in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Pharmacol Res.* 2022 Oct;184:106399. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106399.
 59. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2020 Jan 17;18(1):30. doi: 10.1186/s12967-020-02213-2. Erratum in: *J Transl Med.* 2020 Feb 28;18(1):105. doi: 10.1186/s12967-020-02274-3.
 60. Naseri K, Saadati S, Ghaemi F, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Sadeghi A i sur. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammation, oxidative stress, and circulating adiponectin and leptin concentration in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 2023 Mar;62(2):543-561. doi: 10.1007/s00394-022-03012-9.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Tomislav Božek, dr. med.
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i
bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur
Dugi dol 4A, 10 000 Zagreb
e-mail: tomislav.bozek@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

16. lipnja 2025./June 16, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. srpnja 2025./July 14, 2025

