

**HRVATSKE SMJERNICE  
ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

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

DARIO RAHELJIĆ, VELIMIR ALTABAS, MIRO BAKULA, STJEPAN BALIĆ, INES BALINT, BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ, NENAD BIČANIĆ, IGOR BJELINSKI, VELIMIR BOŽIKOV, SILVIJA CANECKI VARŽIĆ, NIKICA CAR, MAJA CIGROVSKI BERKOVIĆ, ŽELJKA CRNČEVIĆ ORLIĆ, MARIN DEŠKIN, EMA DRVODELIĆ ŠUNIĆ, NIVES GOJO TOMIĆ, VESNA GOLDONI, MARINA GRADIŠER, DAVORKA HERMAN MAHEČIĆ, MARICA JANDRIĆ BALEN, DUBRAVKA JURJIŠIĆ ERŽEN, SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ, SLAVEN KOKIĆ, MLADEN KRNIĆ, IVAN KRULJAC, ANA-MARIJA LIBERATI-ČIŽMEK, MARTINA LUKŠIĆ, SREČKO MARUŠIĆ, TOMAS MATIĆ, ŽELJKO METELKO, GORANA MIROŠEVIĆ, SANJA MLINARIĆ VRBICA, IVANA PAVLIĆ RENAR, DRAGOMIR PETRIC, MANJA PRAŠEK, IVANA PRPIĆ-KRIŽEVAC, MAJA RADMAN, DRAGAN SOLDI, TEREZA ŠARIĆ, SANDI TEŠANOVIĆ, TINA TIČINOVIĆ KURIR, TAMARA TURK WENSVEEN, MARIJA VRCA BOTICA, MILAN VRKLJAN, VANJA ZJAIĆ ROTKVIĆ, ČEDOMIR ZORIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ\*

**Deskriptori:** Šećerna bolest tipa 2 – farmakoterapija, patofiziologija, komplikacije; Antidijetici – terapijska primjena; Insulin – terapijska primjena; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** *Uvod:* Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga 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, pokazala 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 Hrvatskoga 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 sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) koji uz razinu dokaza opisuje i snagu preporuke. *Zaključci:* Indivi-

\* Svi koautori, osim D. Rahelića i predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora Ž. Krznarića, navedeni su abecednim redom. **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (doc. dr. sc. Dario Rahelić, dr. med.; prof. dr. sc. Velimir Božikov, dr. med.; doc. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med.; Tomas Matić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma »Mladen Sekso«, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Velimir Altabas, dr. med.; dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. med.; Davorka Herman Mahečić, dr. med.; Ivan Kruljac, dr. med.; Gorana Mirošević, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Vrkljan, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, KB Sveti Duh** (dr. sc. Miro Bakula, dr. med.; Ana-Marija Liberati Čižmek, dr. med.), **Služba za endokrinologiju i dijabetologiju, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Zabok** (prim. dr. sc. Stjepan Balić, dr. med.), **Ordinacija opće medicine, Strmec Samoborski** (Ines Balint, 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«** (prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (mr. sc. Nenad Bičanić, dr. med.; prof. dr. sc. Željka Crnčević Orlić, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravka Jurišić Eržen, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.; dr. sc. Tamara Turk Wensveen, dr. med.; Čedomir Zorić, dr. med.), **Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac«, KB Merkur** (Igor Bjelinski, dr. med.; prim. mr. sc. Manja Prašek, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (dr. sc. Silviya Canecki Varžić, dr. med.), **Poliklinika za dijabetes Diamelli** (prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med.), **Opća bolnica Bjelovar** (Marin Deškin, dr. med.), **Odjel za endokrinologiju i dijabetologiju, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Karlovac** (Ema Drvodelić Šunić, dr. med.), **Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sve-**

**čilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (dr. sc. Nives Gojo Tomić, dr. med.), **Poliklinika Pronatal** (prim. Vesna Goldoni, dr. med.), **Odsjek za endokrinologiju i dijabetes, Služba internističkih djelatnosti, Županijska bolnica Čakovec** (dr. sc. Marina Gradišer, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta »Josip Juraj Strossmayer« u Osijeku, Odjel za unutarnje bolesti, Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«** (prof. dr. sc. Marica Jandrić Balen, dr. med.), **Poliklinika »Dr. Petrović, Vrgorac i Poliklinika »Geminik, Šibenik** (prof. dr. sc. Slaven Kokić, dr. med.), **Klinički odjel za endokrinologiju i dijabetologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split** (doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Radman, dr. med.; doc. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.), **Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak** (Martina Lukšić, dr. med.), **Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.; prof. dr. sc. Vanja Zjaić Rotkvić, dr. med.), **Odjel interne medicine, Opća bolnica Dubrovnik** (mr. sc. Sanja Mlinarić-Vrbica, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivana Pavlič Renar, dr. med.), **Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije Split** (prim. Dragomir Petric, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta »Josip Juraj Strossmayer« u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Ivana Prpić Križevac, dr. med.), **Dom zdravlja Novi Zagreb – istok** (Dragan Soldo, dr. med.), **Promeritus savjetovanje d. o. o., Zagreb** (Tereza Šarić, dr. med.), **Odjel interne medicine, Opća bolnica Dubrovnik** (dr. sc. Sandi Tešanović, dr. med.), **Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ispostava Samobor** (prof. dr. sc. Marija Vrca Botica, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju i Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Rahelić, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Suška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: dario.rahelic@gmail.com

Primljeno 6. listopada 2015., prihvaćeno 11. siječnja 2016.

dualan pristup temeljen na fiziološkim principima regulacije glikemije nuždan je u liječenju osoba sa šećernom bolesti. Ciljeve liječenja i odabir medikamentne 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 navedenoga od nacionalnog je interesa imati praktične, racionalne i provedive smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2.

**Descriptors:** Diabetes mellitus, type 2 – drug therapy, physiopathology, complications; Hypoglycemic agents – therapeutic use; Insulin – therapeutic use; Practice guidelines as topic; Croatia

**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.

Liječ Vjesn 2016;138:1–21

Unatoč modernim lijekovima koji se rabe u liječenju šećerne bolesti velik dio oboljelih i dalje ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije, a ni ostalih metaboličkih parametara ključnih u postizanju dobre kontrole bolesti i smanjivanju kroničnih komplikacija.<sup>1</sup> Upravo regulacija glikemije u šećernoj bolesti tipa 2 postaje sve složenija s povećanjem broja dostupnih farmakoloških sredstava. Lijekovi s novim mehanizmima djelovanja važan su 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 Hrvatskoga liječničkog zbora izradilo je 2011. godine svoje prve smjernice o prehrani, edukaciji i samokontroli te farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2.<sup>2</sup> Farmakološki pristup liječenju tada je uglavnom slijedio njemački predložak. Od tada su brojna ugledna društva u svijetu obnavljala svoje smjernice, a prvi put 2012. godine objavljena je i pozicijska izjava, odnosno zajedničke smjernice Američkoga dijabetološkog društva (*American Diabetes Association – ADA*) i Europskoga dijabetološkog društva (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*)<sup>3,4</sup> koje su doživjele i svoju dopunjenu verziju.<sup>5,6</sup>

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 njihovu svakodnevnome kliničkom odlučivanju. Važno je uzimati u obzir promjenjivu i progresivnu prirodu bolesti, različitost 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 tako da on bude optimalan terapijski odabir.

Pri izradi smjernica sudjelovali su uz Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma HLZ-a i Hrvatsko endokrinološko društvo HLZ-a, HD za endokrinološku onkologiju HLZ-a, HD obiteljskih doktora HLZ-a, Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM), Koordinacija hrvatske obiteljske medicine (KoHOM) i Hrvatska udružba opće medicine (HUOM), a uzete su u obzir preporuke skupine

GRADE (eng. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation group*), međunarodne ekspertne skupine za donošenje smjernica utemeljenih na dokazima.<sup>7</sup> Detaljan prikaz sustava GRADE za donošenje smjernica objavljen je u literaturi.<sup>8</sup> Proučena je najkvalitetnija i najrecentnija stručna i znanstvena literatura.

U smjernicama su na sustavan i konzistentan način rabljeni jezik i grafički prikaz snage preporuke i razine dokaza. Preporuke koje se snažno preporučuju izražene su terminom »Preporučuje se« i brojem 1, a preporuke s malenom 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 potpuno mijenjati sve preporuke iznesene u prijašnjoj verziji smjernica, detalji izneseni u ovom izdanju odnose se na područja o kojima postoje novi dokazi ili su sami 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 su sve preporuke navedene u ovim smjernicama 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 omogućit će dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija. Stoga se preporučuje u odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2 težiti ciljnoj vrijednosti glikiranog hemoglobina nižoj od 7% (1B).

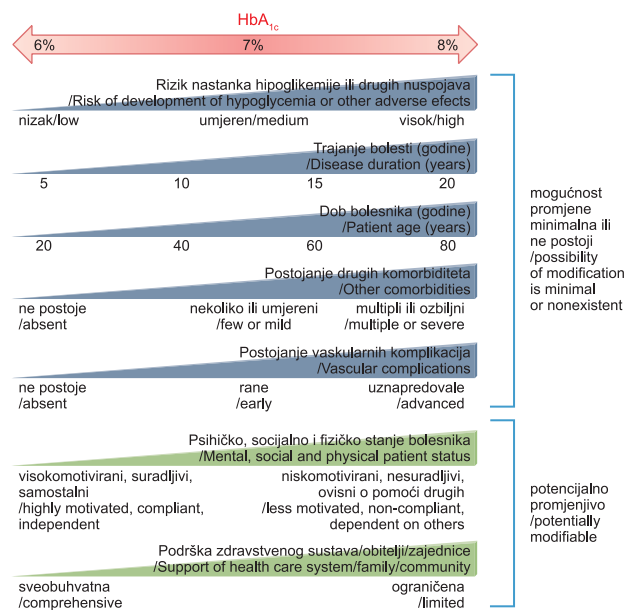
- U pojedinih osoba sa šećernom bolesti opravdano je težiti strožim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina od 6,0 do 6,5% ako se to može postići bez znatne hipoglikemije ili drugih nepovoljnih učinaka liječenja. Ti oboljeli ponajprije su oni mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih znatnih 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, preporučuje se težiti umjerenijim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina od 7,5 do 8,0%. To je posebno važno ako se u takvih pojedinaca opći ciljevi regulacije glikemije teško postižu unatoč primjerenj edukaciji i samog oboljelog i članova uže obitelji i/ili drugih osoba koje svakodnevno skrbe o oboljelome, 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 potvrdili da smanjenje hiperglikemije smanjuje pojavu i progresiju mikrovaskularnih komplikacija.<sup>9,10</sup> Iako je utjecaj uspješne regulacije glikemije na kardiovaskularne komplikacije i dalje neizvjestan, vjeruje se da određena korist postoji, ali da je ona vjerojatno posljedica dugotrajne poboljšane kontrole.<sup>11</sup> Zajedničke smjernice ADA-e i EASD-a također preporučuju snižavanje HbA<sub>1c</sub> do 7,0% u većine oboljelih kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih komplikacija.<sup>5,6</sup> To se može postići održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od približno 8,3 do 8,9 mmol/L, odnosno u idealnim uvjetima ciljna koncentracija glukoze u plazmi na tašte i preprandijalno treba biti od 3,9 do 7,2 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L.<sup>5,6,12</sup>

Analize rezultata velikih kliničkih studija pokazale su da osobe s početnim vrijednostima HbA<sub>1c</sub> nižim od 8% i bez kardiovaskularnih bolesti u anamnezi mogu ostvariti navedenu kliničku korist.<sup>13,14</sup> 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.<sup>5,6,15,16</sup> Nasuprot tomu, u osoba s dužim trajanjem bolesti, kao i onih starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima, ne mogu se ostvariti prednosti intenzivne regulacije glikemije.<sup>15,17</sup> 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.<sup>13,18,19</sup> Potencijalna je korist smanjenja rizika od hipoglikemije višestruka. Prije svega teška hipoglikemija sama je po sebi povezana s većim morbiditetom i mortalitetom, a označava i zapreku postizanju optimalne kontrole glikemije te zato može smanjiti obrambene mehanizme vaskularnih komplikacija koje dobra kontrola glikemije omogućava.<sup>20,21</sup> Blage hipoglikemije relativno su česte u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, a učestalost je teških hipoglikemija povezana s tra-

janjem bolesti i s vrstom terapije.<sup>22,23</sup> Hipoglikemija i strah od nje znatno utječu na zdravlje oboljelih; hipoglikemija narušava kognitivne funkcije i važan je čimbenik u nastanku demencije u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.<sup>24,25</sup>

Kardiovaskularne bolesti, u koje ubrajamo koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest i perifernu vaskularnu bolest, vodeći su uzrok smrtnosti u osoba sa šećernom bolešću.<sup>26</sup> Procjene pokazuju 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.<sup>26,27,28</sup> 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, vazokonstrukcije, upalne reakcije i protrombotičkog stanja te konačno do ateroskleroze i njezinih kliničkih manifestacija.<sup>29</sup> U trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 nerijetko je u oboljelih već prisutna i kardiovaskularna bolest. Podaci upućuju na to da se ona razvije u više od 60% oboljelih.<sup>29</sup> 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.<sup>29</sup> Procjena kardiovaskularnog rizika važna je i prilikom odabira lijekova za liječenje šećerne bolesti. Potrebno je voditi računa o specifičnostima pojedinih lijekova jer svaka terapijska skupina ima specifičan profil



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 i sur.<sup>14</sup> / 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.<sup>14</sup>

Slika 1. Shematski prikaz procjene terapijskih ciljeva u regulaciji glikemije

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

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 važne za oboljeloga jer mogu dodatno povećati kardiovaskularni rizik.<sup>29</sup> Novi lijekovi za liječenje šećerne bolesti zbog toga prolaze dodatne regulatorne provjere prije i/ili nakon puštanja u promet radi utvrđivanja kardiovaskularne sigurnosti. Prema nekima od njih postavljen je zahtjev da gornja granica procijenjenog omjera rizika od kardiovaskularnih događaja mora biti manja od 1,3 (engl. *hazard ratio* – HR) u 95%-tnom intervalu pouzdanosti.<sup>30</sup>

Čimbenici koje treba uzeti u obzir pri odabiru ciljnih vrijednosti regulacije glikemije za određenog pacijenta prikazani su na slici 1. Suradljivost oboljeloga, 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.<sup>5,6,22,31</sup> Osim toga, sve navedeno, uz potporu zdravstvenog sustava/obitelji/zajednice, tvori 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 oboljeloga s pomoću terapijske edukacije. Nadalje, treba pokušati optimirati zdravstvenu skrb tako da je potpora zdravstvenog sustava sveobuhvatna kako bi i oboljelim osobama s ograničenim financijskim mogućnostima bili omogućeni 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 tipa 2

Šećerna bolest tipa 2 heterogena je i prema patogenezi i prema kliničkoj manifestaciji, što je važna polazišna osnova prilikom odabira optimalne terapijske strategije za pojedini oboljeloga. Koncentracija glukoze u plazmi ovisi o ulasku glukoze iz probavnog sustava u krvotok, oslobađanju glukoze iz tjelesnih rezerva, 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 stanicama ili za stvaranje spojeva koji služe za pohranu energije.<sup>32,33</sup> Inzulin je od svih hormona uključenih u regulaciju glikemije najvažniji iako važnu 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 peptida sličnoga glukagonu, melatonina i amilina također sudjeluju u održavanju homeostaze glukoze u plazmi.<sup>34–36</sup>

Inzulin se oslobađa bifazično. Prva je faza kratkotrajna, traje desetak minuta, a slijedi nakon porasta koncentracije glukoze u plazmi, koji je obično izazvan obrokom bogatim ugljikohidratima.<sup>37</sup> Oštećenje ove faze izlučivanja inzulina ima za kliničku posljedicu postprandijalni porast koncentracije glukoze u plazmi. Druga je faza sekrecije inzulina dugotrajna, ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma te je odgovorna za održavanje koncentracije glukoze u krvi u preprandijalnom stanju, ali i za niz drugih učinaka.<sup>38</sup> 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).<sup>37–39</sup>

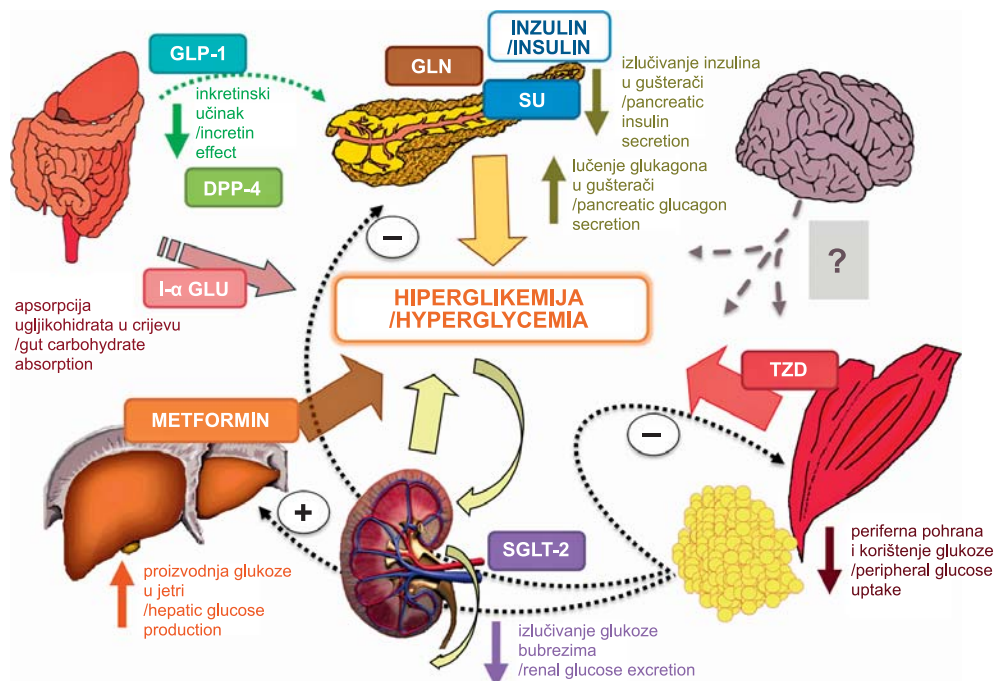
Hiperglikemiju u šećernoj bolesti tipa 2 uzrokuju tri osnovna patofiziološka procesa: inzulinska rezistencija s po-

sljedičnim smanjenim utokom glukoze u stanice perifernih tkiva, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre i oštećena sekretorna funkcija  $\beta$ -stanica gušterače.<sup>40,41</sup> U kompenzatornoj fazi poremećaja homeostaze glukoze u organizmu prisutna je hiperinzulinemija.<sup>42–44</sup> Međutim, kada  $\beta$ -stanice više ne mogu izlučivati primjerenu količinu inzulina kojom bi se mogla kompenzirati inzulinska rezistencija, nastaje hiperglikemija.<sup>42–44</sup> U konačnici dolazi do zatajenja  $\beta$ -stanica pri čemu se smanjuju sinteza, pohrana i sekrecija inzulina.<sup>42–44</sup> U šećernoj bolesti tipa 2 također izostaje odgovarajuća supresija lučenja glukagona.<sup>45–47</sup> Osim  $\beta$ -stanične disfunkcije važnu ulogu imaju  $\alpha$ -stanična i inkretinska disfunkcija. Inkretini su crijevni hormoni koji sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Najviše su predstavljani peptid 1 sličan glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1* – GLP-1) i inzulintropni hormon ovisan o glukozi (engl. *gastric inhibitory peptide* – GIP).<sup>48</sup> Oni se izlučuju u prisutnosti hrane u probavnom sustavu, a njihov se učinak 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 tako što smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca.<sup>49</sup> Oba hormona imaju kratak poluvijek, brzo ih inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4) pa to ograničava njihov učinak na homeostazu glukoze.<sup>50</sup> U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 njihovo je lučenje ili djelovanje poremećeno.<sup>51</sup> Povećanje koncentracije GLP-1 u cirkulaciji radi smanjenja koncentracije glukoze u plazmi noviji je pristup liječenju ove bolesti. Dvije se terapijske mogućnosti temelje 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 preko procesa glukoneogeneze te iskorištavanjem i reapsorpcijom glukoze s pomoću suprijenosnika natrija i glukoze 1 i 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 1&2* – SGLT-1, SGLT-2).<sup>52,53</sup> SGLT-2 smješteni su 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 proporcionalno se 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.<sup>52,53</sup> U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 bubrežni je prag za glukozu povišen, čime se povećava i reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima bubrega i time pridonosi trajno povišenim koncentracijama glukoze u plazmi.<sup>54–56</sup> Ova pojava posljedica je povećane ekspresije SGLT-proteina na membranama bubrežnih tubula koja se javlja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2.<sup>54–56</sup> Najnovija skupina oralnih hipoglikemika jesu tzv. SGLT-2-inhibitori, lijekovi koji koče SGLT-2-suprijenosnike i time snižavaju bubrežni prag za glukozu, povećavajući izlučivanje glukoze urinom.

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

Pojedinačni lijekovi koje rabimo u zbrinjavanju hiperglikemije ne mogu zadovoljiti sve navedene potrebe, a katkad ni dostupni podaci o njihovoj učinkovitosti nisu dovoljno detaljni jer nedostaju dugotrajne kliničke studije provedene na velikom broju ispitanika. Općenito se iskorištava dje-



SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; I- $\alpha$ -GLU: inhibitori  $\alpha$ -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: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidinediones; 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. Adapted based on the original image: Inzucchi SE, Sherwin RS in Cecil Medicine 2011.

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)

lotvornost pojedinog lijeka u regulaciji glikemije (npr. HbA1c) kao zamjenski pokazatelj koji odražava promjene u vjerojatnosti razvoja mikrovaskularnih, ali ne nužno i makrovaskularnih komplikacija.

### Lijekovi za liječenje šećerne bolesti

Lijekovi koji se danas rabe 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, zlatni je standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2 uz redukciju tjelesne

mase, dijabetičku dijetu i redovitu tjelovježbu. Mehanizam njegova djelovanja uključuje ponajprije smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize; zatim djeluje u mišiću povećanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšanjem ulaska i iskorištavanja glukoze u perifernoj stanici te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu.<sup>57,58</sup> Tako poboljšana tkivna osjetljivost na inzulini posredno može poboljšati djelovanje  $\beta$ -stanica.<sup>59</sup> Terapijski učinak metformina linearno ovisi o dozi. Najveću učinkovitost u sniženju vrijednosti HbA1c ima doza od 2000 mg/dan, s tim da se statistički značajan učinak postiže svim dozama od 500 mg/dan naviše. Snižanje glikemije natašte također ovisi o primijenjenoj dozi, ali je učinak statistički značajan tek nakon 1000 mg/dan.<sup>60</sup> Primijenjen u monoterapiji, metformin ima snažan hipoglikemijski učinak koji je usporediv (derivati sulfonilureje, glitazoni)<sup>61,62</sup> ili veći nego uz primjenu drugih lijekova za liječenje šećerne bolesti (inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, DPP-4-inhibitori).<sup>63-67</sup>

U kliničkim studijama primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom masom ili s njezinim umjerenim gubitkom.<sup>68,69</sup> S obzirom na to da mehanizam djelovanja nije posredovan inzulinom, hipoglikemije su vrlo rijetke.<sup>70</sup> Najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak teka, mučninu, napuhnutost, proljev i metalni okus u ustima.<sup>61</sup> U većine oboljelih one su prolazne i samo u oko 5% slučajeva nalažu prekid terapije.<sup>71</sup> Metformin u formulaciji s produljenim oslobađanjem ima sporiju apsorpciju, što se u kliničkim studijama povezuje s boljom podnošljivošću.<sup>72-74</sup> Rijetka, ali najteža nuspojava jest laktična acidoza.<sup>75</sup> Primjena je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati

tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljelog infarkta miokarda, šoka, u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu.<sup>76,77</sup> 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.<sup>78–80</sup> Posebice je to važno zbog činjenice da bi se, uz tako stroge granice, velikom broju oboljelih kojima je korisna, uskratila ova vrsta terapije.<sup>81–83</sup> 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.<sup>84</sup>

### Tiazolidindioni

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

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

Uobičajeno, prema odobrenim preporukama, u svih osoba prije početka liječenja pioglitazonom treba provjeriti jetrene enzime. Liječenje se ne smje započeti ako su početne vrijednosti jetrenih enzima povišene (ALT > 2,5  $\times$  od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako postoji jetrena bolest zbog navedenog rizika od poremećaja funkcije jetre.<sup>67,86</sup> S druge strane, postoje preporuke stručnih društava o liječenju nealkoholne jetrene steatoze primjenom pioglitazona.<sup>92–95</sup> Ta je primjena kod steatoze jetre znatno povezana s porastom razine adinopektina. Pritom dolazi do poboljšanja histološkog nalaza steatoze jetre i smanjenja nekroinflammacije, a povoljno djeluje i na smanjenje fibroznih oštećenja jetre.<sup>96</sup>

### Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze (akarloza) nisu hipoglikemici u pravom smislu riječi jer ne djeluju izravno na patofiziologiju šećerne bolesti i ne snižavaju izravno koncentraciju glu-

koze 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.<sup>97</sup> S obzirom na to da u debelom crijevu enzimi bakterija dodatno razgrađuju ove šećere te ipak dolazi do znatne 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 teške, one u znatnoj mjeri mogu ometati oboljeloga u njegovim svakodnevnim aktivnostima i biti uzrokom prekidu liječenja.<sup>97</sup>

### Derivati sulfonilureje i glinidi

Derivati sulfonilureje (SU) jesu 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 tomu, pretpostavka za njihovo djelovanje jest postojanje očuvanih  $\beta$ -stanica.<sup>98</sup> Iako oni najsnažnije snižavaju glikemiju od svih oralnih hipoglikemika,<sup>99,100</sup> pogoršanje disfunkcije  $\beta$ -stanica, a time i slabljenje njihova učinka, nastupa znatno brže nego primjenom drugih lijekova.<sup>101</sup> Glibenklamid je stariji lijek iz ove skupine. Za njega postoje dokazi o smanjenju rizika od nastanka mikrovaskularnih komplikacija, ali opservacijske studije i neke njihove metaanalize upućuju na nepovoljan učinak glibenklamida i nekih drugih pripravaka sulfonilureje na srce i mortalitet od bolesti srca. To je primijećeno posebice kad su navedeni lijekovi primijenjeni u kombinaciji s metforminom, kao i u osoba s postojećim srčanim bolestima, ali nije potvrđeno u kontroliranim ispitivanjima.<sup>102–107</sup> 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 visceralnoga masnog tkiva.<sup>10,108</sup> 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 znatnog porasta kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Količina visceralnoga masnog tkiva izmjerena kompjutoriziranom tomografijom neovisan je prediktor bolesti koronarnih arterija.<sup>109,110</sup> Nadalje, derivati sulfonilureje stimuliraju  $\beta$ -stanice i na lučenje proinzulina.<sup>111</sup> Omjer inzulina i proinzulina pokazatelj je funkcionalnosti  $\beta$ -stanica,<sup>112</sup> a apsolutna koncentracija proinzulina u plazmi pokazatelj je srčanožilnog rizika.<sup>113,114</sup> 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.<sup>115</sup> Time djeluju na endogene mehanizme koji osiguravaju urednu funkciju kardiovaskularnog sustava, odnosno blokiraju proces prilagodbe uvjetima ishemije.<sup>116,117</sup> 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).<sup>118</sup>

Budući da se pripravci sulfonilureje najvećim dijelom izlučuju bubrezima, potreban je oprez u osoba s ošteće-

njem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije zbog uzimanja derivata sulfonilureje kod njih puno češće i mogu trajati dulje.<sup>99,118</sup> Jedina je iznimka glikvidon, pripravak druge generacije derivata sulfonilureje, koji kratkotrajno snižava koncentraciju glukoze u plazmi, a izlučuje se u obliku metabolita putem žuči i neznatno putem bubrega. Zbog svega navedenoga prikladan je za primjenu u starijih i osoba s oštećenjem bubrežne funkcije.<sup>119</sup> S obzirom na općenito nisku cijenu pripravaka sulfonilureje, u prilikama kada stanje oboljelih i njihova suradljivost to dopuštaju, opravdano ih je preporučivati.

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 obroka ili iza nj. 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 za liječenje komorbiditeta. Iako je hipoglikemija jedna od glavnih nuspojava glinida, zbog njihova kraćeg poluživota u nekim je kontroliranim ispitivanjima bila znatno rjeđa nego kod derivata sulfonilureje.<sup>120</sup>

#### *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. Povišenjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. Ovakva visokoselektivna inhibicija enzima DPP-4 može povisiti koncentracije aktivnoga GLP-1 otprilike dvostruko u odnosu prema početnim vrijednostima, a ovisna je o endogenoj sekreciji hormona.<sup>121–122</sup> Uzimaju se peroralnim putem pa se jednostavno primjenjuju, a u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 poboljšavaju regulaciju glikemije. Učinak je praktički podjednak u cijeloj skupini ovih lijekova. Prema rezultatima metaanaliza kliničkih studija, primjenom inhibitora DPP-4 postiže se prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,65 do 0,8%.<sup>122–126</sup> Oni se dobro podnose, a budući da je mehanizam djelovanja ovisan o glukozu, pojava hipoglikemija može biti samo iznimna ili je vezana uz učinak drugog lijeka pri kombiniranom liječenju. Gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, abdominalne boli) podjednako su česte kao kod placeba, a procjene svih dosadašnjih ispitivanja i postmarketinških praćenja upućuju na blago povećanu 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 prema placeboj skupini u kliničkim ispitivanjima.<sup>122–126</sup>

Rezultati velikih kliničkih studija, koje su dizajnirane da procijene 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.<sup>127–130</sup> Nisu nađene razlike u kardiovaskularnim ishodima u odnosu prema placebo ni za jedan ispitivani lijek. U kliničkoj studiji sa saksagliptinom uočena je statistički značajno veća pojavnost hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca (3,5% vs. 2,8%,  $p = 0,007$ ).<sup>128–129</sup> Budući da je ovo praćenje trajalo relativno kratko, a u analizama rezultata primijećene su brojne kontroverze, dodatno su analizirane i sve ostale dostupne baze podataka te sporni signali u njima nisu potvrđeni.<sup>131–132</sup> Neovisno o tome što ni 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 lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače ovisno o glukozu.<sup>133</sup> Primjenjuju se supkutano. Zbog razlika u molekularnoj strukturi prema endogenom inkretinskom hormonu ovi su lijekovi otporni na razgradnju DPP-4-enzimom, što rezultira dugim poluvijekom u plazmi. Takav mehanizam djelovanja, ovisno o primijenjenoj dozi, omogućava postizanje znatno jačega farmakološkog učinka u odnosu prema endogenom GLP-1, jer postignuta koncentracija cirkulirajućega GLP-1 može biti viša i više od osam puta.<sup>134–136</sup> Farmakodinamičko ispitivanje pokazalo je da se u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 ponovo uspostavlja prva faza lučenja inzulina te poboljšava druga faza njegova lučenja.<sup>134–136</sup> Dodatni mehanizam snižavanja glukoze u plazmi uključuje i blago odgodeno pražnjenje želuca zbog čega se glukoza iz hrane sporije pojavljuje u krvotoku.<sup>137,138</sup> Pojedini lijekovi u skupini 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.<sup>139,140</sup> Prema tomu, kratkodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se tijekom sata 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 od pojave hipoglikemije.<sup>139–143</sup> Iako i kratkodjelujući i dugodjelujući agonisti GLP-1-receptora imaju učinak na glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju, oni kratkodjelujući nešto su uspješniji u snižavanju postprandijalnih koncentracija glukoze u plazmi. Dugodjelujući pripravci uspješniji su u snižavanju glikemije natašte te veći udio liječenih postiže ciljnu vrijednost HbA1c do 7%.<sup>139–143</sup> Primjena agonista GLP-1-receptora povezana je s održanim smanjenjem tjelesne mase u rasponu od 2,8 do 4,8 kg, s tim da nešto jači učinak postižu upravo dugodjelujući pripravci agonista GLP-1-receptora. Pri tomu je smanjenje tjelesne mase to veće što je početni indeks tjelesne mase (ITM) veći.<sup>139–143</sup> Smanjenje tjelesne mase i količine masnog tkiva posljedica je 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, sniženje arterijskog tlaka i poboljšanje lipidnog profila.<sup>139–143</sup> Prosječno sniženje sistoličkog tlaka, prema rezultatima kliničkih studija, kretalo se u rasponu od 2 do 8 mmHg, a analiza teških velikih kardiovaskularnih štetnih događaja iz provedenih kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje kardiovaskularnog rizika.<sup>139–143</sup> 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. Ne-

davno objavljeni rezultati kliničke studije pokazali su da nema razlike u kardiovaskularnim ishodima kao ni u stopi pojave kongestivnog zatajenja srca između osoba liječenih liksisenatidom i placebom.<sup>144-145</sup>

Najčešće i očekivane nuspojave u početku liječenja jesu mučnina, povraćanje, glavobolje i proljev. Gastrointestinalne nuspojave smanjuju se nešto sporije uz primjenu kratkodjelujućih agonista GLP-1.

Analizama kliničkih studija uočen je povećan rizik od akutnog pankreatitisa koji je potvrđen i u kliničkoj praksi.<sup>146-147</sup> Međutim, treba napomenuti da su u većine oboljelih postojali i drugi tipični čimbenici rizika od akutnog pankreatitisa. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration* – FDA) i Europska agencija za lijekove (engl. *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 ne bude dostupno više podataka. Obje agencije nastavljaju pratiti sigurnosne signale.<sup>148</sup>

### SGLT-2-inhibitori

Najnovija skupina lijekova jesu 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, snižavajući povišene koncentracije glukoze u plazmi.<sup>149-150</sup> Primjenjuju se u obliku tablete jedanput na dan. Diuretski učinak dovodi do sniženja 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 trajanju šećerne bolesti i funkciji  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića.<sup>151-154</sup> Prema rezultatima metaanaliza 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 velik postotak liječenih koji su postigli ciljani HbA1c < 7% (OR = 2,09; 95%-tni CI = 1,77 – 2,46) i značajnu promjenu u odnosu prema početnoj vrijednosti glukoze u plazmi natašte i dva sata nakon obroka. Pri tomu nema povećanog rizika od hipoglikemije.<sup>151-154</sup> Stoga su ovi lijekovi pogodni za primjenu u bilo kojoj fazi liječenja osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

Prema najnovijim objavljenim rezultatima kliničke studije u kojoj je ispitani i analiziran učinak primjene empaglifozina, kao dodatne terapije u standardnom zbrinjavanju pacijenata s povećanim kardiovaskularnim rizikom, dokazan je superioran učinak u kardiovaskularnim ishodima.<sup>155</sup> Rezultati pokazuju smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za 38% i smanjenje svih uzroka smrti za 32% u odnosu prema placebo te je uočena i statistički značajna manja pojavnost hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca (smanjenje za 35%).<sup>155</sup> Navedeni učinci za sada su jedinstveni u odnosu prema postignutim rezultatima drugih analiziranih oralnih hipoglikemika i znatan su 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 polakisurija. Zbog svojega mehanizma djelova-

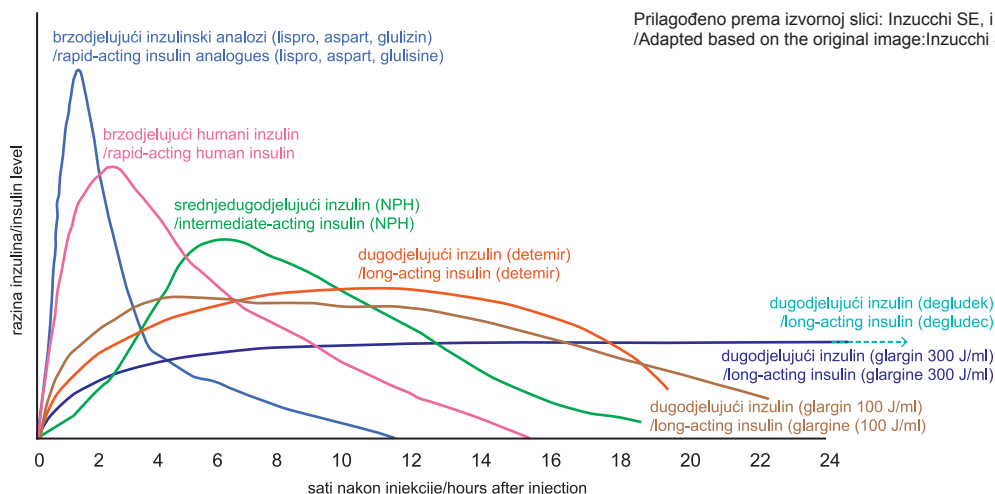
nja, povećavajući izlučivanje glukoze urinom, ovi lijekovi induciraju osmotsku diurezu, što može dovesti do nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija). Djelotvornost im ovisi o bubrežnoj funkciji te je smanjena u osoba koje imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerojatno nije prisutna u osoba s teškim bubrežnim oštećenjem. U osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetre prilagodba doze nije potrebna.<sup>149-150</sup> Primijećena su reverzibilna povišenja kreatinina u serumu,<sup>149-150</sup> a zbog povećanog izlučivanja kalcija urinom za kanagliflozin je određeno praćenje kako bi se procijenio rizik od pojave koštanih prijeloma i razjasnili prijelomi koji su se inicijalno javili tijekom prvih 26 tjedana terapije.<sup>156-157</sup> Sniženje serumske koncentracije mokraćne kiseline i smanjena albuminurija također su uočeni i povezani s primjenom SGLT-2-inhibitora iako kliničko značenje navedenih pojava nije razjašnjeno.<sup>158</sup> Novije izdano upozorenje za cijelu skupinu SGLT-2-inhibitora odnosi se na rizik od dijabetičke ketoacidoze, jer su prijavljeni teški slučajevi te ketoacidoze, od kojih su neki bili opasni za život i većinom su nalagali 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 obično nisu tipični.<sup>159-162</sup> U većini slučajeva prijavljene su umjereno povišene koncentracije glukoze u plazmi (ispod 14 mmol/L), netipične za ketoacidozu, a prijavljen je i slučaj ketoacidoze s prisutnom hipoglikemijom. Bilo je također slučajeva ketoacidoze ubrzo nakon prestanka primjene inhibitora SGLT-2. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze povezane sa SGLT-2-inhibitorima još nije potpuno jasan.<sup>163</sup>

### 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 (ne-liječenih ili prethodno liječenih lijekovima za šećernu bolest) koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c > 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.<sup>2-6,164,165</sup> 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 kod šećerne bolesti tipa 1.<sup>166</sup> Tako pristup inzulinskom liječenju varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, periferne inzulinske rezistencije i proizvodnji glukoze u jetri.<sup>167</sup> Moguće je liječenje kombiniranjem oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika s jednom dozom bazalnog inzulina (tzv. *bazal-oral* shema), zatim s jednom, dvjema ili trima dozama bifazičnih inzulina ili u krajnjem slučaju primjenom intenzivirane inzulinske terapije (tzv. *bazal-bolus* shema).<sup>2-6</sup> Intenziviranje terapije može ići i postupno preko tzv. *bazal-plus* sheme koja podrazumijeva dodavanje jedne do dviju injekcija brzodjelujućeg inzulina na prethodno postojeću *bazal-oral* shemu.<sup>2-6</sup> 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.<sup>2-6</sup>

Inzulinski pripravci proizvode se DNK-tehnologijom, čime se dobivaju rekombinantne humane strukture, a dostupan je niz analoga dobivenih modificiranjem molekule hu-





Prilagođeno prema izvornoj slici: Inzucchi SE, i sur., 2015.<sup>5,6</sup>  
/Adapted based on the original image: Inzucchi SE, et al., 2015.<sup>5,6</sup>

Slika 3. Karakterističan profil aktivnosti pojedinih inzulina  
Figure 3. A typical activity profile of a particular insulin

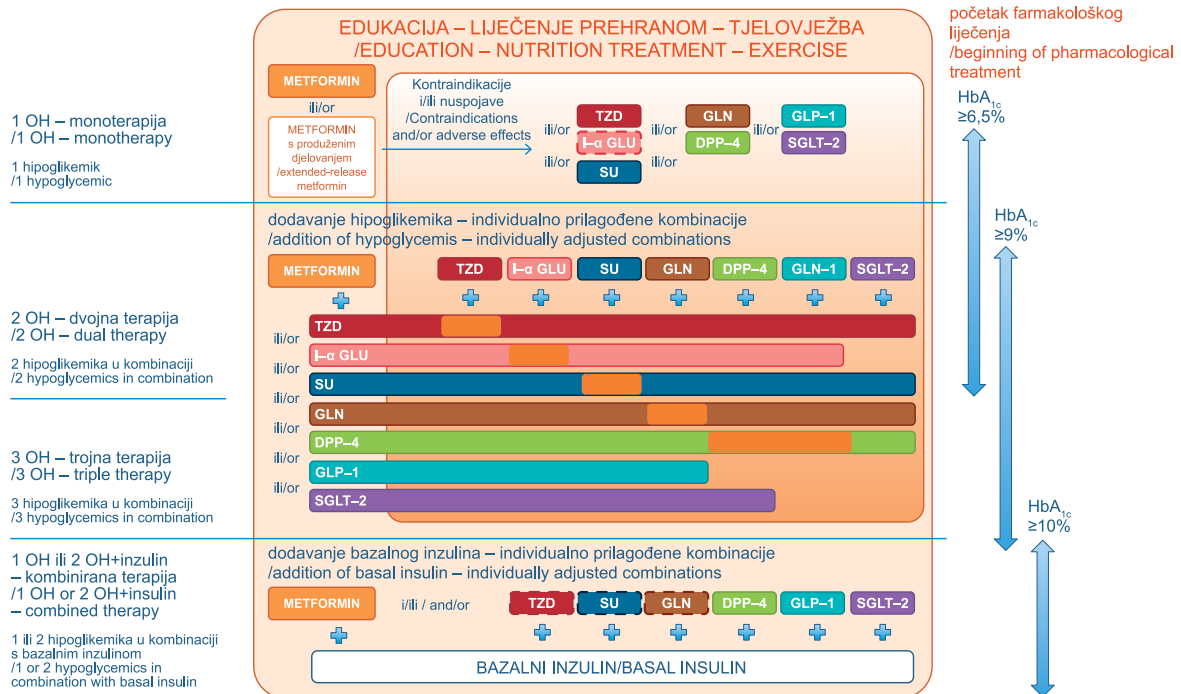
manog inzulina.<sup>168</sup> Osim u rijetkim indikacijama za intravensku primjenu inzulina se, redovito, daje supkutano. Pripravci inzulina obično se razvrstavaju prema nastupu i trajanju njihova učinka. Međutim, ovi pokazatelji znatno variraju, i između pacijenata i individualno, ovisno o nizu čimbenika (npr. mjesto i način injiciranja, količina potkožne masti, prokrvljenost i mjesto injiciranja).<sup>169–173</sup>

Općenito se inzulinski pripravci dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem (slika 4.). U skupini brzodjelujućih inzulina razlikujemo pripravke humanih inzulina i pripravke inzulinskih analoga (lispro, aspart, glulizin).<sup>174,175</sup> S obzirom na brzi početak djelovanja, ovi se inzulini 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 jest 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 rabe se samo analozi humanih inzulina – lispro, aspart, glulizin, jer ovi pripravci ne stvaraju precipitate u kateterima pumpe kao što je to slučaj s humanim inzulinom.<sup>176</sup> Humani brzodjelujući inzulini imaju nešto duže vrijeme apsorpcije pa počinju djelovati u roku od ½ sata, a maksimalni učinak postižu u roku od 1 i ½ te 3 i ½ sata, dok ukupno trajanje djelovanja iznosi približno 7 – 8 sati.<sup>174,175</sup> 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 nego humani inzulin.<sup>175,177</sup> Učinkovitost na glukoregulaciju usporidiva je, ali je manje epizoda postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija kod primjene inzulinskih analoga zbog djelovanja u odnosu prema humanom inzulinu.<sup>175,177</sup>

Srednjedugodjelujući pripravci netopljive su suspenzije inzulina kombinirane s proteinom protaminom i cinkovim

ionima. Na hrvatskom tržištu to su neutralni protaminski Hagedornovi inzulini (NPH). Prepoznatljivi su i po svojem mutnom izgledu, a njihov specifični sastav omogućava nastup djelovanja u roku od 1 i ½ sata nakon primjene, maksimalni učinak postiže se u roku od 4 do 12 sati, dok ukupno djelovanje traje 18 – 20 sati. Primjenjuju se kao bazalni inzulini, najčešće u dvije dnevne doze. Rabe se u obliku suspenzije pa je izuzetno važno dobro ih pripremiti za primjenu (resuspendirati), što u nekim slučajevima može dovesti do povećane varijabilnosti u apsorpciji i djelovanju tih inzulinskih pripravaka.<sup>178,179</sup> NPH pokazuje izraženu vršnu koncentraciju 5 – 9 sati nakon primjene, što znači da ne oponaša potpuno fiziološki profil bazalnog inzulina te se time može povećati rizik od noćnih hipoglikemija.<sup>181,182</sup>

Bazalni inzulinski analozi jesu dugodjelujući pripravci. Zbog dugog djelovanja najčešće se primjenjuju jedanput na dan. Prvi takav proizveden inzulin, glargin, analog je humanog inzulina malene topljivosti pri neutralnom pH. Otopina za injekciju jest kiseli medij (pH 4) koji omogućava potpunu topljivost tog inzulina i ne zahtijeva resuspendiranje prije primjene. Nakon injekcije u potkožno tkivo kisela se otopina neutralizira i stvaraju se mikroprecipitati iz kojih se neprestano otpuštaju male količine inzulina glargina, što osigurava ravnomjernu, predvidljivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez vršnih koncentracija i s produljenim djelovanjem.<sup>175,179</sup> Glargin postaje aktivan metaboliziranjem, nakon čega nastaju aktivni metaboliti M1 i M2 kojima je afinitet vezanja na inzulinski receptor sličan afinitetu humanog inzulina. Glavni cirkulirajući metabolit u plazmi je M1.<sup>180</sup> Djelovanje glargina izravno je povezano sa stvaranjem mikroprecipitata pa se sporijom apsorpcijom ono može razlikovati između različitih osoba, odnosno u iste osobe.<sup>179,183</sup> Klinička ispitivanja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 potvrdila su da glargin nudi veću učinkovitost uz povećanu sigurnost zbog smanjenog rizika od noćnih hipoglikemija i praktičnost zbog doziranja jedanput na dan u odnosu prema NPH inzulinu.<sup>184–190</sup> Ispitana je i njegova kardiovaskularna sigurnost na velikom broju ispitanika tijekom dugogodišnjega randomiziranog kliničkog ispitivanja.<sup>191</sup> Rezultati navedene studije pokazali su da glargin nije promijenio relativan rizik od kardiovaskularne bolesti i kardiovaskularne smrtnosti u usporedbi sa standardnim liječenjem niti su primijećene razlike između glargina i standardnog



SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; I- $\alpha$ -GLU: inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze; 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 redoslijedu 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: sulfonilurea; 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 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 (HbA<sub>1c</sub>) 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 4. Shematski prikaz farmakološkog pristupa u liječenju šećerne bolesti tipa 2

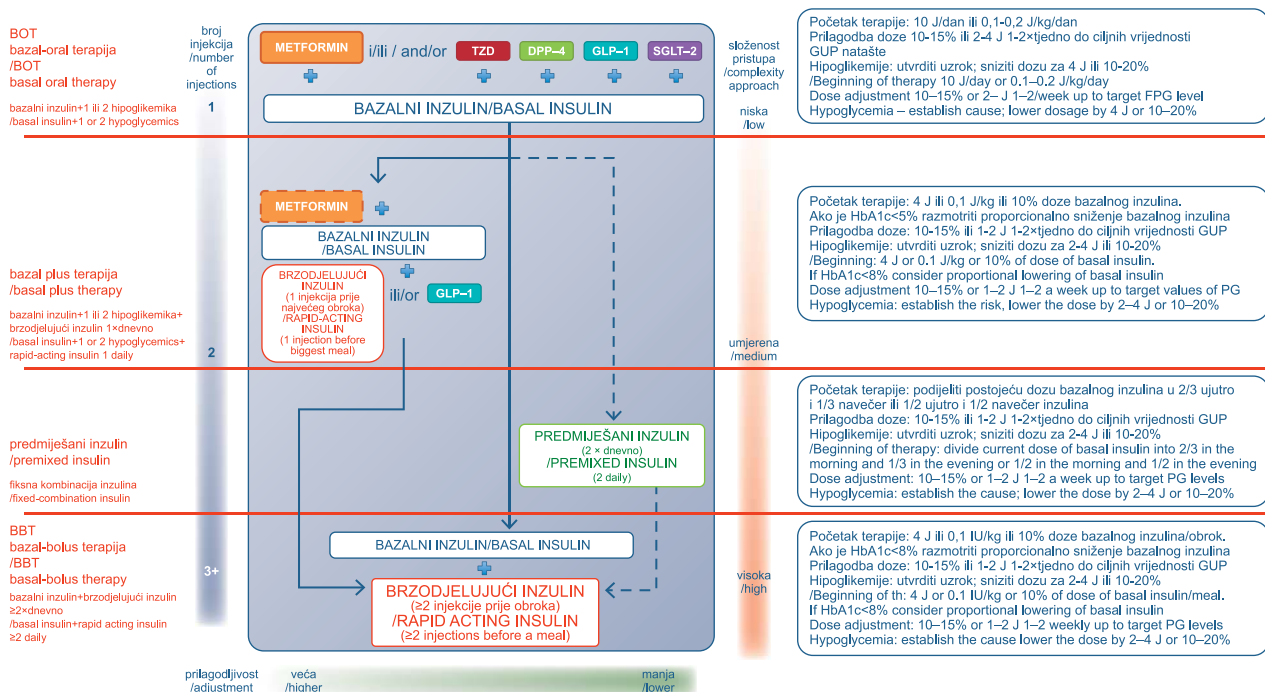
Figure 4. Schematic presentation of a pharmacological approach to the type 2 diabetes management

liječenja za postignute ishode.<sup>191</sup> U istom ispitivanju dodatno je potvrđeno da terapijske koncentracije glargina ne aktiviraju mitogeno-proliferativni put preko IGF-1-receptora (engl. *insulin-like growth factor 1 receptor*), odnosno da se tijekom dugotrajne primjene nije povećala incidencija karcinoma.<sup>191</sup>

Novija formulacija inzulina glargina (300 jedinica glargina u 1 mL) omogućila je još dugotrajnije (do 36 sati) i stabilnije djelovanje nego kod primjene glargina jačine 100 jedinica/mL u liječenju šećerne bolesti u odraslih.<sup>192,193</sup> Uz to je postignuta i značajno niža intraindividualna varijabilnost.<sup>194</sup> 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.<sup>195</sup> Terapijski učinak i sigurnost lijeka dokazani su brojnim kliničkim ispitivanjima, uključujući subpopulaciju kao što su stariji  $\geq 65$  godina te osobe s oštećenom funkcijom jetre i bubrega.<sup>196,197</sup> Rezultati nekoliko paralelnih kliničkih ispitivanja pokazali su neinferiornost u snižavanju vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u odnosu prema inzu-

linu glarginu jačine 100 jedinica/mL uz primjenu jedanput na dan.<sup>198–202</sup> Na kraju ovih ispitivanja titracije do ciljnih vrijednosti glikemije, ovisno o populaciji liječenih i ostaloj terapiji, zabilježeno je povišenje doze lijeka u skupini liječenoj glarginom jačine 300 jedinica/mL za 10 – 18% u odnosu prema poredbenoj skupini.<sup>198–202</sup> Rezultati su pokazali 11% nižu incidenciju potvrđene hipoglikemije u odnosu prema glarginu jačine 100 jedinica/mL u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih primjenom *basal-oral* terapijske sheme (RR: 0,89; 95%-tni CI 0,83 – 0,96), a 7% nižu u onih liječenih primjenom *basal-bolus* ili *basal-plus* terapijske sheme (RR: 0,93; 95%-tni CI 0,88 – 0,99).<sup>201–207</sup> Smanjenje rizika od potvrđene noćne hipoglikemije bilo je 18% u pacijenata liječenih primjenom *basal-oral* terapijske sheme (RR: 0,82; 95%-tni CI 0,68 – 0,99), a uz primjenu *basal-bolus* ili *basal-plus* terapijske sheme dokazano je smanjenje rizika za 21% (RR: 0,79; 95%-tni CI 0,67 – 0,93).<sup>201–207</sup>

Inzulin detemir dugodjelujući je inzulinski analog koji se primjenjuje kao bazalni inzulin. Njegovo produljeno djelovanje posljedica je jakoga međusobnog vezanja molekula



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 redoslijedu 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 obojelog 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 obojelog 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 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.

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

detemira na mjestu injeiciranja te vezanja za albumin putem postraničnog lanca masnih kiselina, a u periferna ciljna tkiva raspodjeljuje se sporije nego inzulin NPH.<sup>208</sup> Djelovanje mu traje do 24 sata, ovisno o dozi, što omogućuje primjenu jedanput ili dvaput na dan. Kombinacijom ovih mehanizama produžavanja djelovanja omogućeni su manja intraindividualna varijabilnost apsorpcije i profil djelovanja koji je linearno proporcionalan primijenjenoj dozi detemira.<sup>208-210</sup> Klinička ispitivanja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 pokazala su da primjena detemira osigurava ravnomjernu, predvidljivu koncentraciju lijeka bez vršnih koncentracija te da je dnevna varijabilnost glikemije natašte manja uz detemir nego uz NPH.<sup>211,212</sup> Ujedno, zabilježeno je i manje oscilacija u vrijednostima glikemije tijekom noći.<sup>213</sup> Sve navedeno potvrđeno je u nekoliko kontroliranih kliničkih studija kojima je pokazano da primjena detemira značajno smanjuje rizik od noćnih hipoglikemija u usporedbi s NPH.<sup>211,214,215</sup> Ispitivanja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih bazalnim inzulinom pokazala su da je regulacija glikemije (HbA1c) detemirskom usporediva s regulacijom glarginom te povezana s manjim porastom tjelesne mase.<sup>216-218</sup>

Inzulin degludek je, uz noviju formulaciju glarginu, predstavnik druge generacije dugodjelujućih inzulinskih pripravaka. Kod ovoga bazalnog inzulinskog analoga nakon supkutane injekcije dolazi do stvaranja topljivih i stabilnih

multiheksamera koji tvore depo inzulina u supkutanom tkivu. Monomeri degludeka postupno se odvajaju od multiheksamera, čime dolazi do njegova sporig i neprestanog otpuštanja u cirkulaciju.<sup>219,220</sup> Takav farmakokinetički profil osigurava djelovanje lijeka dulje od 42 sata.<sup>221</sup> Nakon brzo postignute dinamičke ravnoteže, usprkos svom dugom poluvijeku života, liječenje primjenom lijeka jedanput na dan ne uzrokuje nakupljanje inzulina u cirkulaciji te je njegov učinak na snižavanje koncentracije glukoze ravnomjerno raspodijeljen tijekom dana.<sup>221,222</sup> Tako u stanju dinamičke ravnoteže degludek pokazuje četiri puta manju varijabilnost u usporedbi s glarginom.<sup>223</sup> Prethodno navedena svojstva pokazuju da je omogućena velika fleksibilnost u vremenu primjene inzulina, uz osiguranje najmanje 8 sati između injeiciranja pojedinih doza, a bez ugrožavanja djelotvornosti i povećanog rizika od hipoglikemije.<sup>224,225</sup> 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  $> 1$  godine.<sup>226-229</sup> U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 potvrđena je neinferiornost snižavanja HbA1c u odnosu prema glarginu u osoba koje prethodno nisu primale inzulin, kao i u onih koje su ga već uzimale.<sup>230-233</sup> Analiza rezultata navedenih titracijskih ispitivanja, posebice u osoba dotad neliječenih inzulinom (»u inzulin-naivnih osoba«), po-

tvrdila je i nižu ukupnu dnevnu dozu lijeka u skupini liječenoj degludekom.<sup>230,233</sup> Uz to je degludek bio uspješniji s obzirom na manji broj potvrđenih epizoda hipoglikemije u usporedbi s glarginom. U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 bilo je ukupno 17% manje hipoglikemija (engl. *estimated rate ratio* – ERR = 0,83; 95%-tni CI 0,74 – 0,94), a noćnih 32% manje (ERR = 0,68; 95%-tni CI 0,57 – 0,82) tijekom cijelog razdoblja.<sup>234</sup> Smanjen broj hipoglikemija postignut je pri nižim prosječnim koncentracijama glukoze natašte uz degludek nego uz glargin.<sup>234</sup>

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.<sup>235,236</sup> 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.<sup>237</sup> Prednost je liječenja predmiješanim inzulinama 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 inzulinama. Rezultati takvog liječenja u smislu regulacije glikemije u nekim su kliničkim ispitivanjima bolji,<sup>238–244</sup> a u nekim su usporedivi ili nešto lošiji nego pri liječenju primjenom samo bazalnog inzulina.<sup>245–248</sup> Dodatno je utvrđeno da predmiješani inzulini povećavaju tjelesnu masu, ali da istodobno uzrokuju i više blažih hipoglikemija.<sup>238,242–244,249</sup> Liječenje predmiješanim inzulinama 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 ne mogu provoditi liječenje složenom tzv. *basal-bolus* shemom.<sup>250–252</sup> Osobe koje ne pokazuju dobru suradljivost uz primjenu *basal-bolus* sheme također mogu biti kandidati za liječenje predmiješanim inzulinama.<sup>250–252</sup> Treću skupinu čine bolesnici kod kojih su prisutne relativno niske vrijednosti glikemije natašte uz istodobno visoke vrijednosti HbA1c. Njihovo stanje upućuje na visoke postprandijalne vrijednosti glikemije, koje mogu biti dobro regulirane predmiješanim inzulinama.<sup>250–252</sup>

Najnovija formulacija predmiješanog inzulinskog pripravka sadržava bazalni inzulini degludek i brzodjelujući inzulini aspart. Farmakokinetička svojstva, kao i farmakodinamički učinak, zadržani su u zajedničkoj formulaciji tako da profil djelovanja odražava djelovanje pojedinačnih sastojaka.<sup>253</sup> Neinferiornost promjene snižavanja HbA1c potvrđena je u svim titracijskim ispitivanjima u odnosu prema lijekovima usporedbe, uz primjenu jedanput ili dvaput na dan. U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 dodatno je potvrđena poboljšana regulacija postprandijalne glikemije nakon primjene doze uz obrok u usporedbi s primjenom samo bazalnog inzulina uz nižu stopu noćnih hipoglikemija u usporedbi s glarginom.<sup>254–256</sup> Fiksna formulacija degludeka i asparta pokazuje sličan učinak na regulaciju glikemije (HbA1c) u usporedbi s bifazičnom mješavinom asparta (30/70) u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 uz superiornost u regulaciji glikemije natašte i nižu stopu ukupnih i noćnih hipoglikemija.<sup>257,258</sup>

Hipoglikemije i povećanje tjelesne mase općenito su najčešće nuspojave liječenja inzulinom. Njihova učestalost i kliničko značenje često su podcijenjeni.<sup>259</sup> Procjenjuje se da 7 – 15% osoba sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih inzulinom doživi najmanje jednu epizodu hipoglikemije na godi-

nu,<sup>260</sup> a da 1 – 2% liječenih doživi tešku hipoglikemiju.<sup>259,260</sup> Učestalost hipoglikemija povećava se s intenziviranjem inzulinske terapije, dodatnom uporabom derivata sulfonilureje, smanjenim energetske unosom, neredovitim obrocima, fizičkom aktivnošću, konzumiranjem alkohola, slabljenjem bubrežne funkcije, trajanjem šećerne bolesti te kognitivnim oštećenjima.<sup>260,261</sup> 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.<sup>262,263</sup> Stoga je predloženo da hipoglikemija u liječenih osoba bude indikator povećanog rizika od smrti.<sup>260</sup> Zbog svega navedenoga izbjegavanje hipoglikemije imperativ je u liječenju osoba sa šećernom bolesti.

### Farmakološki pristup u liječenju šećerne bolesti tipa 2

- Preporučuje 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 u pacijenata kod kojih metformin nije kontraindiciran, a loše se podnosi (2B).
- Preporučuje se dodati drugi oralni hipoglikemik, agonist GLP-1-receptora ili inzulini 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 od hipoglikemije (2D).
- Predlaže se razmotriti uvođenje inzulinske terapije s drugim lijekovima ili bez njih u osoba s novodijagnosticiranom šećernom bolešću s visokim vrijednostima glikemije ili glikiranog hemoglobina (HbA1c ≥ 10%) (2D).
- Preporučuje se, zbog progresivne prirode bolesti, u konačnici razmotriti primjenu inzulina u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 koje ne 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 *basal-bolus* sheme liječenja za oboljele koji ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom bazalnog inzulina, prandijalnog ili predmiješanog, odnosno *basal-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.<sup>2–6</sup> Nužno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ako ne postoje kontraindikacije. Primjena

metformina omogućava učinkovit i dugotrajan hipoglikemijski učinak uz vrlo nizak rizik od razvoja hipoglikemije te povoljan utjecaj na tjelesnu masu neovisno o postojećem indeksu tjelesne mase.<sup>10,100,264</sup> Metformin, također, smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija.<sup>10,265</sup> Zbog navedenih prednosti, u osoba kod kojih se javе gastrointestinalne nuspojave usprkos postupnoj titraciji doze, valja razmotriti primjenu formulacije s produljenim oslobađanjem kako bi se poboljšala podnošljivost.<sup>72-74</sup>

Ako 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.<sup>2-6</sup> Pri tome je važno uzeti u obzir učinak pojedinog lijeka na glikemiju u monoterapiji i sve ostale čimbenike koji utječu na uspješnost liječenja: rizik od hipoglikemije, nuspojave, prisutnost drugih bolesti u pacijenta i cijenu.<sup>15,100,266</sup> Prema rezultatima kliničkih studija, učinkovitost oralnih i drugih neinzulinskih hipoglikemika na snižavanje glikemije općenito je snažna uz primjenu metformina, agonista GLP-1-receptora, derivata sulfonilureje i glinida te tiazolidindiona (očekivano sniženje HbA1c: 1,0 – 1,5%); nešto umjereniji učinak postiže se uz ostale neinzulinske hipoglikemike (sniženje HbA1c: 0,5 – 1,0%) (tablica 1).<sup>100,267</sup> Međutim, navedeni učinak hipoglikemika u pojedinog pacijenta može biti promijenjen, a najčešće ovisi o početnim vrijednostima HbA1c.<sup>3-6</sup>

Ako se monoterapijom ne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije nakon tri mjeseca primjene, sljedeći je korak dodavanje još jednog oralnog ili ostalog neinzulinskog hipoglikemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja.<sup>3-6</sup> Na taj se način, u prosjeku, može očekivati daljnje sniženje HbA1c od približno 1%.<sup>100,268</sup> Ako primjenom dvojnje terapije nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, treba prije svega razmotriti suradljivost pacijenta i pravilnu primjenu lijekova.<sup>3-6</sup> Potom je moguće zamijeniti neki od lijekova u terapijskoj shemi lijekom drugog mehanizma djelovanja, odnosno dodati treći hipoglikemik ili inzulin.<sup>3-6</sup> Budući da je većina osoba sa šećernom bolesti tipa 2 preuhranjena ili pretila, primjena lijekova koji uzrokuju porast tjelesne mase dodatno povećava kardiovaskularni rizik. Navedene je lijekove stoga potrebno izbjegavati.<sup>3-6</sup> Liječenje takvih pacijenata najčešće zahtijeva kombiniranu primjenu dvaju ili triju hipoglikemika kako bi se uspješno regulirala glikemija.<sup>15</sup> Pritom 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.<sup>100,140-143</sup> Kombiniranu terapiju s tri oralna i ostala neinzulinska hipoglikemika potrebno je strogo nadzirati kako bi se na vrijeme uočile eventualne nuspojave i provjerila učinkovitost.<sup>3-6</sup> Općenito, povećanje broja lijekova povećava rizik od nuspojava i interakcija, negativno utječe na suradljivost pacijenta i povisuje cijenu liječenja. Suradljivost oboljelih izravno je povezana i s učestalošću doziranja tijekom dana.<sup>269,270</sup> Osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 koje uzimaju lijekove četiri puta na dan ostvaruju znatno nižu razinu prosječne suradljivosti od onih koje uzimaju lijekove jedanput na dan (50% prema 80%).<sup>269</sup> Idealna suradljivost u primjeni lijeka (definirana kao primjena bez propuštenih doza i pogrešnog doziranja) zabilježena je u samo 46% ispitanih osoba.<sup>270</sup> Primjerena suradljivost povezana je i s postignutim vrijednostima HbA1c tako što je opažena srednja razlika od 1,4% između skupine ispitanih s optimalnom i one s najlošijom suradljivošću.<sup>270</sup> Na posljedice loše suradljivosti oboljelih otpada čak 33 – 69% bolničkih prijema

uzrokovanih lijekovima.<sup>271</sup> Također, dokazano je da oboljeli s lošom suradljivošću imaju znatno veću smrtnost nego oni s dobrom.<sup>272,273</sup>

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.<sup>3-6,274</sup> Također, u 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.<sup>3-6,274</sup>

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 više doze inzulina. Najpogodnije za oboljelog jest uvođenje terapijske sheme s jednom injekcijom bazalnog inzulina na dan uz zadržavanje metformina i/ili drugog hipoglikemika koji je prethodno bio davan u liječenju (tzv. *basal-oral* shema). Vrijeme primjene tada ovisi o dnevnom ritmu pacijenta i njegovu glikemijskom profilu.<sup>3-6,275</sup>

Ako bazalnim inzulinom 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 jest intenziviranje terapije dodavanjem brzodjelujućeg 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. *basal-plus*, može se dodati na postojeću *basal-oral* shemu ili se brzodjelujući inzulin daje umjesto jednog od više oralnih hipoglikemika iz prethodne kombinacije.<sup>3-6,276,277</sup> O ovoj mogućnosti opravdano je razmišljati u osoba koje imaju urednu glikemiju natašte, ali ne postižu ciljne vrijednosti HbA1c nakon tri mjeseca titracije doze bazalnog inzulina.<sup>276</sup> Katkad povišenje 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 istodobno snižavanje doze bazalnog inzulina.<sup>276</sup>

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

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 nego u intenziviranoj terapiji dodavanjem brzodjelujućeg inzulina.<sup>278-283</sup> Prema tomu, 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 koje iz određenog razloga ne mogu provoditi složenu shemu primjene više injekcija inzulina tijekom dana.<sup>3-6</sup>

Tablica – Table 1. Prikaz osnovnih karakteristika lijekova za liječenje šećerne bolesti – oralni hipoglikemici / Summary of the main characteristics for the drugs used in diabetes – oral hypoglycemics

Skupina Group	Djelatna tvar Active ingredient	Primarni fiziološki učinak Primary physiologic effect	Učinkovitost (HbA1c) Efficacy (HbA1c)	Rizik hipoglikemije Hypoglycemic risk	Utjecaj na tjelesnu masu Effect on body mass	Primjena kod oštećene bubrežne funkcije Administration in impaired renal function	Primjena kod oštećene jetrene funkcije Administration in impaired hepatic function	Cijena Cost
Bigvanidi / Biguanides	metformin	smanjenje proizvodnje glukoze u jetri / reduced hepatic glucose production	snažna / high	nizak / low	neutralan/gubitak / neutral/loss	prilagodba doze – stadij 3a /dose adjustment – stage 3a	kontraindikacija / contraindication	niska / low
Derivati sulfonilureje / Sulfonylurea derivatives	glibenklamid / glibenclamide gliklazid / gliclazide glimepirid / glimepiride glikvidon / gliquidone	stimulacija lučenja inzulina / stimulation of insulin secretion	snažna / high	umjeren / moderate	povećanje / increase	kontraindikacija – stadij 3b / contraindication – stage 3b	teško oštećenje – kontraindikacija / severe impairment – contraindication	niska / low
Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze / Alpha-glucosidase inhibitors	akarboza / acarbose	usporavanje razgradnje i apsorpcije UH / slowing of CHO absorption and degradation	umjerena / moderate	nizak / low	neutralan / neutral	kontraindikacija – stadij 3b / contraindication – stage 3b	teško oštećenje – kontraindikacija / severe impairment – contraindication	niska / low
Tiazolidindioni / Thiazolidinediones	pioglitazon / pioglitazone	poboljšanje inzulinske osjetljivosti / improved insulin sensitivity	snažna / high	nizak / low	povećanje / increase	prilagodba doze – stadij 3b /dose adjustment – stage 3b	kontraindikacija / contraindication	niska / low
Glimidi / Glimides	repaglimid / repaglimide nateglimid / nateglimide	stimulacija lučenja inzulina / stimulation of insulin secretion	snažna (postprandijalna) / high (postprandial)	umjeren / moderate	povećanje / increase	kontraindikacija – stadij 5 / contraindication – stage 5	teško oštećenje – kontraindikacija / severe impairment – contraindication	niska / low
Agonisti GLP-1 receptora / GLP-1 receptor agonists	eksenatid / exenatide eksenatid prod. djelovanje / exenatide-extended release liraglutid / liraglutide liksisenatid / lixisenatide	stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukoziji); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukoziji); usporeno pražnjenje želuca, osjećaj sitosti / stimulation of insulin secretion (glucose dependent); inhibition of glucagon secretion (glucose dependent); slowed gastric emptying; sense of satiety	snažna (postprandijalna) / high (postprandial) snažna / high snažna / high	nizak / low	gubitak / loss	kontraindikacija – stadij 3b / contraindication – stage 3b	nije potrebna prilagodba doze /dose adjustment not necessary	visoka / high
DPP-4 inhibitori / DPP-4 inhibitors	albiglutid / albiglutide dulaglutid / dulaglutide sitagliptin vildagliptin	stimulacija lučenja inzulina (ovisno o glukoziji); inhibicija lučenja glukagona (ovisno o glukoziji) / stimulation of insulin secretion (glucose dependent); inhibition of glucagon secretion (glucose dependent)	umjerena / moderate snažna / high snažna / high	nizak / low	neutralan / neutral	prilagodba doze – stadij 3b /dose adjustment – stage 3b prilagodba doze – stadij 3b /dose adjustment – stage 3b prilagodba doze – stadij 3a /dose adjustment – stage 3a nije potrebna prilagodba doze /dose adjustment not necessary	nije potrebna prilagodba doze /dose adjustment not necessary kontraindikacija / contraindication	umjerena / moderate
SGLT-2 inhibitori	kanagliflozin / canagliflozin dapagliflozin / dapagliflozin empagliflozin / empagliflozin	smanjenje reapsorpcije glukoze u bubrežima; povećanje glukozurije / reduced renal glucose reabsorption; increased glycosuria	umjerena / moderate	nizak / low	gubitak / loss	prilagodba doze – stadij 3a /dose adjustment – stage 3a kontraindikacija – stadij 3a /dose adjustment – stage 3a prilagodba doze – stadij 3a /dose adjustment – stage 3a	teško oštećenje – kontraindikacija / severe impairment – contraindication teško oštećenje – prilagodba doze /dose adjustment – dose adjustment teško oštećenje – kontraindikacija / severe impairment – contraindication	umjerena / moderate

Naglašeni tekst označava prednost pojedinog lijeka ili skupine. GLP-1: agonisti glukagona sitnog 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 15–29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; stadij 4 – eGFR 10–14 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; stadij 5 (zatepnje) – eGFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (eGFR, engl. 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: 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 15–29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; stage 4 – eGFR 10–14 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; stage 5 (kidney failure) – eGFR <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (eGFR, engl. estimated glomerular filtration rate). Source: Summary of product characteristics

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 jedanput na dan postiže dodatna regulacija glikemije u odnosu prema pojedinačnoj primjeni ovih dviju komponenata uz potvrđenu poboljšanu sigurnost.<sup>284,285</sup>

Ako se ni dodavanjem agonista GLP-1-receptora ili jedne doze brzodjelujućeg inzulina uz bazalni inzulin ne postiže dobra regulacija glikemije, sljedeći je korak intenziviranje terapije primjenom tzv. *bazal-bolus* sheme.<sup>3-6</sup> Bazalni inzulin titrira se prema glikemiji natašte, a bolusi brzodjelujućeg inzulina uvode se prije obroka, s tim da se doze titriraju prema vrijednostima glikemije prije sljedećeg obroka ili večernja doza prije spavanja.<sup>286</sup> Iako ova terapijska shema omogućava najprecizniju i fleksibilnu nadoknadu potreba za inzulinom, 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 znatnu inzulinsku rezistenciju pa je otežano ili gotovo neprimjenjivo računanje potrebne doze inzulina prema količini ugljikohidrata u obroku kao u šećernoj bolesti tipa 1.<sup>286</sup> Zbog toga ove osobe uglavnom trebaju više doze inzulina, a posebice je to slučaj u pretilih osoba. U tom slučaju, u *bazal-bolus* terapijsku shemu najčešće su se dodavali lijekovi iz skupine tiazolidindiona (pioglitazon) kako bi se poboljšala regulacija glikemije i snizila potrebna doza inzulina.<sup>288,289</sup> Međutim, negativna posljedica ove kombinacije može biti dodatno povećanje tjelesne mase, zadržavanje tekućine i povećanje rizika od zatajenja srca. Stoga, ako se navedena kombinacija rabi u ovoj fazi šećerne bolesti tipa 2, potrebno je primjenjivati niske doze pioglitazona i redovito pratiti oboljelog.<sup>288,289</sup>

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 snižava potrebnu dozu inzulina uz dokazano veću sigurnost.<sup>289</sup> Koncentrirani inzulini, koji su također novije dostupni pripravci, mogu biti jedno od rješenja u osoba koje trebaju izrazito visoke doze inzulina u liječenju.<sup>290,291</sup>

Usprkos svemu navedenom individualni je pristup zlatni standard u liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Ciljeve liječenja i odabir medikamentne 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 pravodobnim liječenjem šećerne bolesti može se izbjeći ili odgoditi razvitak kroničnih komplikacija i poboljšati kvaliteta života osobe sa šećernom bolesti tipa 2.

#### LITERATURA

1. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće 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, Pavlič 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 i sur. 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 i sur. 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: 1577–96.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabet Care 2015;38 (1):140–9.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015;58 (3):429–42.
7. Atkins D i sur. 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 BA i sur. 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):666–73.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Br Med J 2000;321: 405–12.
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;359:1577–89.
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 i sur. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–59.
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;154:554–9.
16. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A i sur. 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;63:1421–5.
17. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. JAMA 2011;305:1350–1.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J i sur.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–72.
19. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ i sur. 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 i sur. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421–31.
21. Turner RC, Millns H, Neil HA i sur. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). Br Med J 1998;316:823–8.
22. Heller SR, Choudhary P, Davies C i sur. 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 i sur.; 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, 6. izd. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Dostupno na: <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. Diabet 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 i sur. 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;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. Dostupno na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
31. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A i sur. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543–9.
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):51–9.
33. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Invest Med* 2004;52(6):375–8.
34. Edgerton DS, Ramnanan CJ, Grueter CA i sur. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. *Diabetes* 2009;58(12):2766–75.
35. Edgerton DS, Lautz M, Scott M i sur. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest* 2006;116(2):521–7.
36. Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S i sur. 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):413–24.
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):184–91.
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):206–10.
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 i sur. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetologia* 2009;52:2079–86.
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, Rizza R. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4053–9.
46. Rohrer S, Menge B, Grüber L i sur. Impaired crosstalk between pulsatile insulin and glucagon secretion in prediabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E791–E795.
47. Hellman B, Grapengiesser E. Glucose-induced inhibition of insulin secretion. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;210:479–88.
48. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127–36.
49. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153–65.
50. Deacon CF, Nauck MA, Meier J i sur. 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;85:3575–81.
51. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S i sur. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–23.
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. *Diabet 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):3427–34.
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;334:574–9.
58. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Obes Metab* 2011;13:221–8.
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. *Diabet 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;9: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, Luceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2007;30:1979–87.
65. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1C) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:955–61.
66. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT i sur. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycaemic 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 i sur. 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 Diabet Compl* 2006;20:395–401.
71. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabet Rev* 1998;6:89–131.
72. Howlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabet 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 Diabet 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 Syst Rev* 2006;25(1):CD002967.
76. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabet 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;34:1431–37.
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;15:412–8.
83. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013;47:1488–97.
84. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. London: NICE; 2009.
85. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–18.
86. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ i sur.; 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 i sur, Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012;55:2929–37.



88. Lewis JD, Ferrara A, Peng T *i sur.* Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916–22.
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;18:425–7.
90. Kuo HW, Tiao MM, Ho SC, Yang CY. Pioglitazone use and the risk of bladder cancer. *Kaoh-siung J Med Sci* 2014;30:94–7.
91. Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:254–9.
92. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E Lavine *i sur.* 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;107:811–26.
93. Lomonaco R, Chen J, Cusi K *i sur.* An Endocrine Perspective of Non-alcoholic 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;28(Suppl 4):79–80.
95. Noureddin 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):809–20.
96. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R *i sur.* 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;11:2699–716.
99. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A *i sur.* Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56(5):973–84.
100. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S *i sur.* Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–13.
101. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *i sur.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.
102. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH *i sur.* Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002;25:2244–8.
103. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V *i sur.* 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. *Br Med J* 2009;339:b4731.
104. Schramm TK, Gislason GH, Vaag H *i sur.* 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;32:1900–8.
105. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A *i sur.* 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 *i sur.* 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;31:1672–8.
107. Forst T, Hanefeld M, Jacob S *i sur.* Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(4):302–14.
108. Gallwitz B, Haupt A, Kraus P *i sur.* Changes in body composition after 9 months of treatment with exenatide twice daily versus glimepiride: comment letter on Jendle *i sur.* *Diabet Obes Metab* 2010;12:1127–8.
109. Marques MD, Santos RD, Parga JR *i sur.* Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;209:481–6.
110. De Koning L, Merchant AT, Pogue J *i sur.* Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850–6.
111. Smith SA, Porter LE, Biswas N *i sur.* Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin: insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6048–53.
112. Röder ME, Porte D Jr, Schwartz RS *i sur.* 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;83:604–8.
113. Alsema M, Dekker JM, Nijpels G *i sur.* Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2005;28:860–5.
114. Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB *i sur.* Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Cardiology* 2007;110:106–11.
115. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003;46:875–81.
116. Schotborgh CE, Wilde AA. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res* 1997;34:73–80.
117. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C *i sur.* Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabet Obes Metab* 2012;14(9):803–9.
118. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ *i sur.* 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;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. *Diabet Care* 2005;28:2093–9.
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;368:1696–705.
122. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabet 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, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 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. *Diabet Obes Metab* 2012;14:762–7.
126. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224–35.
127. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC *i sur.* Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, doubleblind trial. *Lancet* 2015;385(9982):2067–76.
128. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E *i sur.* SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
129. Scirica BM, Braunwald E, Raz I *i sur.* Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579–88.
130. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW *i sur.* 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 *i sur.* EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
132. White WB, Pratley R, Fleck P *i sur.* Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Obes Metab* 2013;15:668–73.
133. Holst J, Christensen M, Lund A *i sur.* Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(Suppl. 1):89–94.
134. Fehse F, Trautmann M, Holst J *i sur.* Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5991–7.
135. Degen K, Juhl C, Sturis J *i sur.* One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycaemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1187–94.
136. Becker R, Stechl J, Mshid J, Kapitzka 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, Diamant M.* GLP-1 based therapies: different effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:675–88.
  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;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;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, 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 i sur; 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;169(5):631–638.e7.
  145. *Pfeffer MA, Diaz R, Lewis EF i sur.* 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, Mannucci E.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:269–75.
  147. *Li L, Shen J, Bala M i sur.* Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Br Med J* 2014;348:g2366.
  148. *Egan A, Blind E, Dunder K i sur.* Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794–7.
  149. *Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM.* Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272–77.
  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 cotransport (SGLT) inhibitors. Systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Ann Med* 2012;44:375–93.
  152. *Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N.* Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *Br Med J Open* 2012;2(5):e001007.
  153. *Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E i sur.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–74.
  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;17:13:58.
  155. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM i sur; 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 i sur.* 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 i sur.* 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 i sur.* 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;100(8):2849–52.
  163. *HALMED.* Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 (10. 7. 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 i sur.* Smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije u odraslih hospitaliziranih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:315–323.
  166. *Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA i sur.* Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305–10.
  167. *DeWitt DE, Hirsch IB.* Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254–64.
  168. *Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Standefer JC.* »Normal« insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems? *Diabet Care* 1980;3:270–3.
  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;38:337–46.
  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;37:377–80.
  171. *Hildebrandt P.* Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand Suppl* 1991;603:41–5.
  172. *lauson PG, Linde B.* Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. *Diabet Care* 1995;18:986–91.
  173. *Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T i sur.* 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;49:749–58.
  174. *McAulay V, Frier BM.* Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:1141–56.
  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 i sur.* Insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes safely improved glycemic control using a simple insulin dosing regimen. *Diabet Technol Ther* 2010;12:627–33.
  177. *Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L i sur.* Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41–6.
  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 i sur.* 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. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(4):377–93.
  181. *Heise T, Pieber TR.* Towards peakless, reproducible and longacting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabet 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 i sur.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro protamine suspension compared with insulin glargine and insulin detemir in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2679–87.
  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: 28week 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. Metaanalysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabet 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. *Diabet Care* 2005;28:950–5.
189. Horvath K, Jeitler K, Berghold A i sur. Longacting 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2008;25:924–32.
191. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR i sur. 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 glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U/mL<sup>-1</sup>. *Diabet Care* 2015;38:637–43.
193. Shiramoto M, Eto T, Irie S i sur. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabet 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. *Diabet Obes Metab* 2015;17:261–7.
195. Jeandidier N, Riddle MC, Bolli GB i sur. 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 i sur. Older people with type 2 diabetes: glycaemic control and hypoglycaemia risk with new insulin glargine 300 U/mL [abstract 991P]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A252.
197. Wang H, Zhang Q, Frois C i sur. 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 990R]. *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 hypoglycaemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabet Care* 2014;37:2755–62.
199. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemann M i sur. 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 hypoglycaemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabet Care* 2014;37:3235–43.
200. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM i sur; 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). *Diabet 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 glycaemic control and reduced hypoglycaemia 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 980R]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A26.
203. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB i sur. 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. *Diabet Obes Metab* 2015 Apr 2. doi: 10.1111/dom.12472. [Epub ahead of print].
204. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB i sur. 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 i sur. 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 i sur. Glycaemic control and hypoglycaemia 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 hypoglycaemia a modifiable patient risk in type 2 diabetes? A pooled analysis of insulin glargine 300U/mL (Gla-300) vs. 100 U/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. *Diabet Obes Metab* 2007;9:290–9.
209. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F i sur. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabet Care* 2005;28:1107–12.
210. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycaemic variability. *Diabet Metab* 2005;31(4 Pt 2):4S7–4S24.
211. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntu 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. *Diabet Obes Metab* 2005;7:56–64.
212. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddecke H-J. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabet Obes Metab* 2007;9:418–27.
213. Gin H, Hanair-Brouin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 2005;31:7–13.
214. Hermansen K, Davies M, Derezinski T i sur. 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. *Diabet 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, Scherthner 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-naïve 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. *Diabet 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. *Diabet 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 i sur. Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2012;14:859–64.
224. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B i sur; 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;98(3):1154–62.
225. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC i sur; 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. *Diabet Care* 2013;36(4):858–64.

226. Korsatko S, Deller S, Mader JK i sur. 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. Dostupno na: <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 Invest* 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. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0113-2>.
229. Thalange N, Deeb L, Jovota 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 i sur; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabet Care* 2012; 35(12):2464–71.
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 Diabet Invest* 2013;4(6):605–12.
232. Garber AJ, King AB, Del Prato S i sur; 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):1498–507.
233. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergental RM. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycaemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabet Care* 2013;36(9):2536–42.
234. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C i sur. 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. *Diabet Obes Metab* 2013;15(2):175–84.
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. *Diabet Care* 1997;20:1612–4.
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. *Diabet Res Clin Pract* 2004;66:23–9.
238. Raskin P, Allen E, Hollander P i sur; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabet Care* 2005;28:260–5.
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;26:2034–44.
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;22:374–81.
241. Kazda C, Hü Istrunk H, Helsenberg 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 Diabet Compl* 2006;20:145–52.
242. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ i sur; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716–30.
243. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A i sur. 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;29:2349–64.
244. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH i sur. 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. *Diabet Care* 2009;32:1007–13.
245. Kann PH, Wascher T, Zackova V i sur. 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 Diabet* 2006;114:527–32.
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. *Diabet Obes Metab* 2006;8:448–55.
247. Strojek K, Bebakar WM, Khusoane DT i sur. 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;25:2887–94.
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. *Diabet Care* 2005;28:254–9.
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. *Diabet Care* 2011;34:510–7.
250. Raz I, Wilson PW, Strojek K i sur. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabet Care* 2009;32:381–386.
251. Raz I, Ceriello A, Wilson PW i sur. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511–13.
252. Mosenzon 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? *Diabet Care* 2013;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. *Diabet Ther* 2014;5:255–65.
254. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R i sur. 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 Diabet Sci Technol* 2013;7(5):1328–1336.
256. Onishi Y, Ono Y, Rabol 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. *Diabet Obes Metab* 2013;15(9):826–32.
257. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G i sur. 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 i sur. 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;289:2254–64.
260. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2013;19:526–35.
261. UK Hypoglycaemia study group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140–47.
262. Zoungas S, Patel A, Chalmers J i sur. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410–8.
263. Bonds DE, Miller ME, Bergental RM i sur. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Br Med J* 2010;340:b4909.
264. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T i sur. 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 i sur. Comparative effectiveness of sulfonlylurea 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 i sur. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009; 169:1560–8.
267. Bolen S, Feldman L, Vassy J i sur. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–99.
268. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB i sur; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents

- added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weightgain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672–9.
269. *Claxton AJ, Cramer J, Pierce CA.* Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–310.
270. *Guillausseau PJ.* Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabet 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. *Diabet Manag* 2011;1:175–89.
275. *Garber AJ.* The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabet 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. *Diabet Obes Metab* 2011;13:1020–7.
277. *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.
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;384(9961):2228–34.
279. *Diamant M, Nauck MA, Shaginian R i sur.; 4B Study Group.* Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2014;37:2763–73.
280. *Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC i sur.* Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103–12.
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. *Diabet 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 Diabet Compl* 2014;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. *Diabet Obes Metab* 2014;16:827–32.
284. *Gough SC, Bode B, Woo V i sur; 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 Diabet Endocrinol* 2014;2(11):885–93.
285. *Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J i sur; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators.* Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabet 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 i sur; 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 i sur.* 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. *Diabet Obes Metab* 2011;13:505–10.
289. *Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G i sur; 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. *Diabet Care* 2014;37:1815–23.
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;33:281–3.
291. *Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA.* A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabet Sci Technol* 2015;9(2):316–9.

