

Provođenje ispitivanja zadovoljstva pacijenta oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida (Xultophy) u njihovo liječenje

Išić, Marta

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:137:969062>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-09**



Repository / Repozitorij:

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Medicinski fakultet Pula
Stručni preddiplomski studij sestrinstvo

MARTA IŠIĆ

**PROVOĐENJE ISPITIVANJA ZADOVOLJSTVA PACIJENATA OBOLJELIH OD
ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 NAKON UVOĐENJA FIKSNE KOMBINACIJE
INZULINA DEGLUDEC I LIRAGLUTIDA (Xultophy®) U NJIHOVO LIJEČENJE**

Završni rad

Pula, rujan 2021. godine

Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Medicinski fakultet Pula
Stručni preddiplomski studij sestrinstvo

MARTA IŠIĆ

**PROVOĐENJE ISPITIVANJA ZADOVOLJSTVA PACIJENATA OBOLJELIH OD
ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 NAKON UVOĐENJA FIKSNE KOMBINACIJE
INZULINA DEGLUDEC I LIRAGLUTIDA (Xultophy®) U NJIHOVO LIJEČENJE**

Završni rad

JMBAG: 0303053657, izvanredni student

Studijski smjer: Stručni preddiplomski studij Sestrinstvo

Predmet: Interna medicina

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Sestrinstvo

Mentor: Daniela Fabris-Vitković, dr.med., spec. int. med. pred.

Pula, rujan 2021. godine



IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisana Marta Išić, kandidat za prvostupnika Sestrinstva ovime izjavljujem da je ovaj Završni rad rezultat isključivo mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i bibliografija. Izjavljujem da niti jedan dio Završnog rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz kojega necitiranog rada, te da ikoji dio rada krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za koji drugi rad pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

U Puli, 22.09.2021. godine

Student

Marta Išić



IZJAVA
o korištenju autorskog djela

Ja, Marta Išić dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj završni rad pod nazivom „Provođenje ispitivanja zadovoljstva pacijenta oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u njihovo liječenje“ koristi na način da gore navedeno autorsko djelo, kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice Sveučilišta Jurja Dobrile u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljajući na raspolaganje javnosti), sve u skladu s Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima i dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama.

Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, 22.09.2021. godine

Potpis



ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, poštovanoj Danieli Fabris-Vitković, dr.med., spec. int. med. na prihvaćanju zadaće i dužnosti mentorstva te na ljubaznosti, pomoći i korisnim savjetima, koji su mi pomogli i usmjerili me u pisanju ovog završnog rada.

Zahvaljujem se i svim pacijentima/ispitanicima na iskazanom povjerenju i vremenu koje su odvojili u ispunjavanju anketa i davanju informacija iz kojih je, na kraju, proizašao glavni dio rada.

Također i jedno veliko hvala mojoj mami, kolegama i kolegicama na iskazanoj potpori i pruženoj pomoći tokom cijelog perioda studiranja.

SADRŽAJ :

1. UVOD	2
1.1. Gušterača	4
1.2. Inzulin i njegova funkcija	5
1.3. Šećerna bolest	6
1.3.1. Simptomi, znakovi i komplikacije bolesti	7
1.3.2. Prevencije i liječene bolesti	8
1.4. Šećerna bolest tip 2	9
1.4.1. Patofiziologija i dijagnoza bolesti	10
1.4.2. Liječenje	11
1.4.2.1. <i>Stil života</i>	11
1.4.2.2. Medikamentozna terapija	12
1.5. Liječenje inzulinom kod šećerne bolesti tipa 2	19
1.6. Fiksna kombinacija inzulina degludec i GLP-1 RA liraglutida	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	24
3. ISPITANICI I METODE.....	25
3.1. Ustroj studije:.....	25
3.2. Ispitanici:	25
3.3. Metode:.....	26
3.4. Statističke metode:	26
3.5. Etička načela:	26
4. REZULTATI.....	27
4.1. Povezanost duljine trajanja šećerne bolesti i bolje kvalitete života nakon prelaska na novu terapiju lijekom Xultophy	33
5. ZAKLJUČAK.....	34
LITERATURA	35

POPIS SLIKA.....	38
POPIS TABLICA.....	38
POPIS GRAFOVA.....	38
PRILOZI.....	40
SAŽETAK.....	46
SUMMARY.....	47

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

HZZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

CroDiab Registra - Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću

RH – Republika Hrvatska

IŽ – Istarska županija

ZZJZIŽ –Zavod za javno zdravstvo Istarske županije

IDF – International Diabetes Federation

lat. - latinski

art.- arterija

v. - vena

Vv. - vene

n. – živac (nerve)

pH – mjera kiselosti

cca - cirka

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

BMI – body mass index, indeks tjelesne mase

mmol/l - milimol na litru

mg/dl – miligram na decilitar

HbA_{1C}- glikozirani hemoglobin

SGLT2 - Inhibitori natrij -glukoze kotransportera 2

g - gram

TZD - Tiazolidindioni

AGI - Inhibitori alfa-glukozidaze

DPP-4 - Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze IV

GLP-1 ili GLP-1RA - Glukagonu sličan peptid-1 receptor agonist

ADA - Američke udruge za dijabetes

EASD – Europsko udruženje za proučavanje dijabetesa

min - minuta

1. UVOD

Šećerna je bolest metabolički poremećaj višestruke etiologije obilježen stanjem kronične hiperglikemije s poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i bjelančevina, kojem je osnovno obilježje oštećena sekrecija inzulina i/ili poremećaj u njegovu djelovanju (Marković i sur., 2014).

Šećerna bolest je kronična bolest koja nastaje kao posljedica nemogućnosti tijela da proizvede ili koristi inzulin. Inzulin djeluje kao ključ koji otključava stanice kako bi glukoza iz krvi u njih mogla ući i proizvesti energiju. Bez inzulina, razina glukoze u krvi raste i u dužem periodu hiperglikemija može izazvati oštećenja organa i tkiva (HZZJZ, 2021).

Učestalost šećerne bolesti u stalnom je porastu svugdje u svijetu, a najviše pogađa zemlje u razvoju koje prelaze s niskog na status srednjeg prihoda. Zbog tog eksponencijalnog rasta ona postaje sve veći javnozdravstveni problem.

Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Republici Hrvatskoj (RH) je u 2020. godine bilo registrirano 310.212 osoba sa šećernom bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Procjenjuje se da je broj oboljelih u Hrvatskoj veći od 534.000, odnosno da oko 40% oboljelih još uvijek ne zna da ima šećernu bolest. Prevladava tip 2 šećerne bolesti, na koji otpada oko 90% oboljelih (HZZJZ, CroDiab, 2020).

Prema izvješću ZZJZ u Istarskoj županiji (IŽ) 2019. godine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti registrirano je 8.865 oboljelih od šećerne bolesti, što je za 8,5% više nego 2018.g. (8.174 oboljelih). U specijalističko-konzilijarnoj djelatnosti u IŽ registrirano je iste godine 7.006 osoba oboljelih od šećerne bolesti što je za 2,3% manje nego 2018.g. (7.168 oboljelih), a od toga 0,4% čine oboljeli u dobi od 7-19 godina. Zbog šećerne bolesti, kao osnovnog uzroka smrti, u 2019. godini umrle su 132 osobe u IŽ, i to 59 muškarca i 73 žene. U 2018. godini zbog šećerne bolesti umrle su 92 osobe (ZZJZIŽ, 2020).

U RH šećerna bolest je na osmom mjestu uzroka smrti, a peti je vodeći uzrok smrti u svijetu.

U 9. IDF-ovom Atlasu za dijabetes (IDF=International Diabetes Federation), izneseni su podaci o prevalenciji šećerne bolesti diljem svijeta u 2019. godini i procjene o broju oboljelih u 2030. i 2045. godini.

Podaci se odnose na odrasle osobe u dobi od 20 do 79 godina, a uključuju šećernu bolest tipa 1 i tipa 2, dijagnosticiranu i nedijagnosticiranu.

Procjenjuje se da 463,0 milijuna odraslih osoba u dobi od 20 do 79 godina diljem svijeta (9,3% svih odraslih osoba u ovoj dobnoj skupini) ima šećernu bolest. Oko 79,4% njih živi u zemljama sa niskim i srednjim prihodima.

Na temelju podataka za 2019. godinu i porasta broja oboljelih u proteklim godinama vrši se procjena broja oboljelih u budućnosti pa se tako predviđa da će do 2030. godine broj oboljelih u svijetu porasti na 578,4 milijuna, a do 2045. godine na 700,2 milijuna.

Podaci o oboljelima za 2019. godinu pokazuju tipičnu krivulju prevalencije šećerne bolesti prema dobi. Slično se predviđa i za 2030. i 2045. godinu. Prevalencija je najniža među odraslim osobama u dobi od 20 do 24 godine (1,4% u 2019.). Kod odraslih osoba u dobi od 75 do 79 godina ona je najveća i iznosi 19,9% u 2019. godini, a predviđa se porast prevalencije na 20,4% i 20,5% u 2030., odnosno 2045. godini u toj dobnoj skupini.

Procijenjena prevalencije šećerne bolesti kod žena u dobi od 20–79 godina nešto je niža nego u muškaraca (9,0% naspram 9,6%). U 2019. godini oko 17,2 milijuna muškaraca više je oboljelo od šećerne bolesti nego žena. Očekuje se povećanje prevalencije šećerne bolesti i u muškarca i u žena do 2030. i 2045. godine. (IDF Diabetes atlas 9-th edition, 2019).

Sama tema ovoga rada, *Provođenje ispitivanja zadovoljstva pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida (xultophy®) u njihovo liječenje*, je podijeljena na dvije cjeline U prvom dijelu osvrnula sam se na učestalost šećerne bolesti kod nas i u svijetu, prikazala sam osnove anatomije, fiziologije i patofiziologije endokrinog sustava vezanog uz gušteraču, inzulin i lučenje inzulina, prikazala sam podjelu šećerne bolesti i s

obzirom na naslov poseban naglasak dala sam na šećernu bolest tipa 2. Također, osvrnula sam se u kratkim crtama na trenutne metode liječenja šećerne bolesti tipa 2, kao i objasnila razloge zašto sam baš ovaj lijek uključila u istraživanje. U drugom djelu rada je prikazano je provedeno istraživanje uz grafičke prikaze i tumačenje dobivenih podataka.

1.1. Gušterača

Gušterača (*lat. Pancreas*) je dugačak, tanak organ, veličine 15 – 25 cm, koji teži oko 100 grama, a nalazi se retroperitonealno, ispod želuca i uz duodenum. Anatomski se dijeli na 3 dijela - glavu (*lat. caput*), tijelo (*lat. corpus*), i rep (*lat. cauda*). Izrazito je dobro prokrvljen, a krvne žile koje ju opskrbljuju krvlju su ogranci dviju velikih arterija, *art. Coleiaca* i *art. Mesentericae superior*. Vensku krv pak skupljaju i odvođe *v. Splenica* i *Vv. Pancreatoduodenalae*, dok se limfna drenaža provodi pomoću žila koje prate glavne arterije. Za inervaciju su zaduženi *n. Vagus* (parasimpatikus) i splenični živci (simpatikus). Iako je prvenstveno egzokrina žlijezda, građena od egzokrinog žljezdanog tkiva, gušterača ima i endokrine stanice.

Egzokrini dio gušterače ima nekoliko važnih funkcija, najvažnija je sinteza i sekrecija probavnih enzima za razgradnju ugljikohidrata (amilaze), proteina (tripsin i kimotripsin) i masti (lipaze). Za to su zadužene acinusne stanice koje su glavni dio egzokrinog dijela gušterače. Enzimi se mogu lučiti u aktivnom ili pak u neaktivnom obliku kao proenzimi. Enzimi koji se luče u neaktivnom obliku kao proenzimi su tripsin i kimotripsin. Enzimi koji se luče u aktivnom obliku su lipaza i amilaza. Druga važna funkcija gušterače je da stanice kanala gušterače izlučuju anione, katione i vodu. Najvažniji su bikarbonati koji su potrebni za neutralizaciju želučane kiseline koja se tijekom hranjenja izlučuje u tanko crijevo. Time se sprečava oštećenje crijevne sluznice. S druge strane, povećanjem pH u duodenumu pospješuje se aktivnost enzima, pogotovo lipaze. Zajedno sa žučnim kanalom pankreatični kanal stvara *ampullu Veteri* koja se nalazi na prvom dijelu tankog crijeva, zvanom duodenum. Enzimi gušterače i žuč koji se oslobađaju u dvanaesnik pomažu tijelu u probavi masti, ugljikohidrata i bjelančevina.

Njezinu endokrinu funkciju pak omogućavaju „otoci“ (insulae pancreatice), nakupine stanica koje su poznate i kao Langerhansovi otočići, a luče hormone glukagon (alfa stanice), inzulin (beta stanice), somatostatin (delta stanice) i pankreatične polipeptide (PP stanice – pankreatične polipeptidne stanice). Glavna zadaća endokrine funkcije je regulacija glukoze u organizmu. Kako je već i navedeno gušterača je žlijezda koja ima egzokrinu i endokrinu funkciju od kojih je za ovaj rad relevantna endokrina funkcija. Kada se i brojčano pogleda velika količina gušteračnih otočića, približno 95 % njih je zadužena za proizvodnju inzulina (cca 70%), glukagona (cca 20%) i somatostatina (cca 5%).

Inzulin je hormon koji snižava koncentraciju glukoze u krvi time što omogućuje ulazak glukoze u stanice. Luči se kada koncentracija glukoze u krvi poraste, a važnu ulogu ima i u metabolizmu masti. Kad se razina glukoze u krvi spusti ispod količine potrebne za normalno funkcioniranje organizma, alfa stanice luče hormon glukagon. To je hormon koji povećava koncentraciju glukoze u krvi putem metaboličkih procesa glikogenolize i glukoneogeneze. Kod obrnute situacije, kada se razina glukoze u krvi poveća, beta stanice Langerhansovih otočića izlučuju inzulin, a prestaju ga lučiti kada se koncentracija glukoze spusti unutar referentnih vrijednosti.

1.2. Inzulin i njegova funkcija

Kada govorimo o ulozi gušterače u šećernoj bolesti tada prvenstveno mislimo o njezinom hormonu inzulinu. On je glavni anabolički hormon tijela, a primarna funkcija inzulina je olakšati unos glukoze u stanice organizma.

Životinjski inzulin najviše sličan ljudskome je svinjski i ranije se široko koristio za liječenje šećerne bolesti prije nego što se humani inzulin počeo proizvoditi u velikim količinama pomoću rekombinantne DNA tehnologije. Inzulin ima više važnih regulatornih uloga koje omogućavaju normalno i adekvatno funkcioniranje organizma.

Te funkcije su:

- regulacija količine glukoze u krvi,
- stimulacija procesa glikolize,
- stimulacija jetre da pretvara višak glukoze u glikogen,
- inhibicija enzima u procesima glikogenolize i glukoneogeneze,

- promovira sintezu triglicerida i proteina.

Crvene krvne stanice, kao i stanice mozga, jetre, bubrega i sluznice tankog crijeva, na svojim staničnim membranama nemaju receptore za inzulin i ne trebaju inzulin za unos glukoze. Sve ostale tjelesne stanice trebaju inzulin ako žele uzimati glukozu iz krvotoka. Prisutnost hrane u crijevima pokreće oslobađanje hormona gastrointestinalnog trakta, poput insulinotropnog peptida ovisnog o glukozu. Ovo je pak početni okidač za proizvodnju i izlučivanje inzulina od strane beta stanica gušterače. Jednom kada dođe do apsorpcije hranjivih tvari, dolazi do porasta razine glukoze u krvi što dodatno potiče lučenje inzulina.

Njegovo lučenje se odvija u dvije faze:

1. Prva faza je faza brzog odgovora gdje se prvih 10 minuta oslobađa veća količina inzulina koji služi kako bi se brzo moglo odgovoriti na povećanu količinu glukoze u krvi.
2. Druga faza je faza postupnog lučenja inzulina kod koje se polako luči ravnomjerna količina hormona a vrh lučenja se postiže tek za 2 do 3 sata nakon početka.

1.3. Šećerna bolest

Dijabetes mellitus, šećerna bolesti ili jednostavno dijabetes, je prema definiciji SZO-je kronični metabolički poremećaj kojemu je glavna karakteristika povišena koncentracija glukoze u krvi, a koji, ako se pravilno ne zbrine i liječi dovodi do višestrukih i po život opasnih komplikacija. Tok bolesti može biti izrazito brz i progresivan, ali češće je on polagan i blag uz kasnu pojavu simptoma bolesti.

Samu bolest možemo podijeliti na:

- 1) Šećernu bolest tipa 1 – uzrokovana najčešće autoimunom reakcijom kod koje dolazi do razaranja β stanica gušterače i manifestira se apsolutnim nedostatkom inzulina.

- 2) Šećernu bolest tipa 2 – poremećaj kompleksne etiologije čije su glavne značajke inzulinska rezistencija i progresivno smanjivanje izlučivanja inzulina. Predijabetes – je stanje povišene količine šećera u krvi, ali njegove razine nisu opet dovoljno visoke i konstantne da se okarakteriziraju kao šećerna bolest tipa 2. Osobe s ovim tipom poremećaja trebaju se pridržavati dijabetične dijeta i „zdravog“ načina života kako bi se razina šećera u krvi vratila unutar normalnih razina.
- 3) gestacijski dijabetes – je oblik šećerne bolesti koji se prvi put dijagnosticira tijekom trudnoće. Sama bolest najčešće ne treba posebno liječenje ili terapiju osim dijabetične dijeta, ali potreban je pojačan nadzor koncentracije glukoze u krvi tijekom trudnoće. Ukoliko su vrijednosti glikemija više od preporučenih, ovaj oblik šećerne bolesti liječi se isključivo inzulinskom terapijom. Vrijednosti glikemije u krvi nakon poroda normaliziraju se unutar šest tjedana od porođaja.
- 4) Ostali oblici šećerne bolesti – uzrokovani drugim razlozima npr. lijekovima, bolestima egzokrinog dijela gušterače i sl.

1.3.1. Simptomi, znakovi i komplikacije bolesti

Kada govorimo o simptomima i znakovima hiperglikemije, neovisno o kojem tipu govorimo, javljaju se tzv. 3 P simptomi, odnosno:

- polidipsija (pojačani osjećaj žeđi),
- polifagija (pojačani osjećaj gladi),
- poliurija (češći poriv na mokrenje).

Uz ova tri simptoma javljaju se i simptomi koje se ne pripisuju nekoj pojedinoj bolesti kao što su neobjašnjiv pad tjelesne težine, zamućenje vida koje nije uzrokovano nekim konkretnim uzrokom, pojačani umor i zamor, iznenadne glavobolje, usporeno cijeljenje rana i neobjašnjivi svrbež kože. Ovisno radi li se o tipu 1 ili 2, simptomi se javljaju relativno brzo i iznenadno ili polagano i jedva primjetno.

Komplikacije uzrokovane šećernom bolesti većinom proizlaze zbog toksičnog učinka hiperglikemije na endotel krvnih žila i direktnim utjecajem tih oštećenja na

perfuziju pojedinih organa, a dijele se na primarne tj. mikroangiopatije (nastaju zbog oštećenja manjih krvnih žila) i sekundarne tj. makroangiopatije (nastaju zbog oštećenja velikih krvnih žila).

Kao primarne komplikacije javljaju se:

- 1) dijabetička retinopatija - uzrokovana je oštećenjem krvnih žila u mrežnici oka, a može rezultirati postupnim gubitkom vida i eventualnom sljepoćom,
- 2) dijabetička nefropatija – uzrokovana je oštećenjem krvnih žila bubrega, a može dovesti do stvaranja ožiljaka na bubrežnom tkivu, gubitka proteina u mokraću i na kraju kronične bolesti bubrega koja može ponekad zahtijevati dijalizu ili transplantaciju bubrega,
- 3) dijabetična neuropatija – uzrokovana je oštećenjem krvnih žila oko živaca koja dovodi do degradacije živčanog tkiva uz javljanje boli, trnaca ili gubitka osjećaja. Sve to može uzrokovati oštećenja kože, slabost i atrofiju mišića. Kombinacija teške neuropatije i angiopatije može dovesti do pojave dijabetičnog stopala kod kojeg dolazi do trajnih deformacija stopala i kroničnih ulkusa s posljedičnom amputacijom ekstremiteta.

Kao sekundarne (izrazito teške) komplikacije šećerne bolesti javljaju se bolesti koronarnih arterija, moždanih arterija i velikih arterija donjih ekstremiteta (ubrzana ateroskleroza u kombinaciji s aterogenom dislipidemijom i hipertenzijom), a manifestiraju se kao infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i periferna arterijska bolest. Sve komplikacije šećerne bolesti javljaju se obično nakon desetak godina neadekvatno liječene bolesti, one značajno smanjuju kvalitetu života oboljelih, a mogu završiti i sa smrtnim ishodom. Prisustvo komplikacija bolesti, bile one mikro ili makrovaskularne, značajno kompliciraju i poskupljuju tijekom liječenja bolesti. Naime, prema podacima HZZJZ čak 85% ukupnih troškova liječenja u RH odnosi se na liječenje komplikacija bolesti.

1.3.2. Prevencije i liječene bolesti

Prevencija je izrazito važna u borbi sa svakom bolešću, a pogotovo kada govorimo o šećernoj bolesti. Procjenjuje se da između 10 do 15% populacije u zapadnom svijetu boluje od šećerne bolesti, a od toga na šećernu bolest tipa 2 otpada zapanjujućih 90%

svih dijagnosticiranih pacijenata. Ovakve brojke uvelike potkrijepljuju tezu šećerne bolesti kao bolesti razvijenog svijeta koja bi se mogla izrazito lako prevenirati, ali zbog našeg načina života događa se upravo suprotni efekt.

Sama prevencija se provodi na razini primarne zdravstvene zaštite i javnog zdravstva u vidu javnozdravstvenih akcija, tiskanja brošura, plakata i različitih drugih oblika oglašavanja od strane ministarstva zdravstva u suradnji s privatnim pružateljima zdravstvenih usluga. Oni se baziraju na edukaciji o osnovama bolesti i kako bolest spriječiti. Drugi način su akcije preventivnih pregleda u općoj populaciji. One se provode periodično, obično kao projekti na općinskim ili gradskim, županijskim i državnim razinama odnosno u sklopu projekata pojedinih zdravstveno/edukacijskih ustanova. Podjednako se baziraju na edukaciji ali i provođenju preventivnih pregleda (mjerjenje razine šećera, tlaka i BMI). Treći oblik je tzv. „*target oriented*“ ili program koji cilja određenu skupinu u populaciji (djeca, trudnice, ljudi s povećanim rizikom za nastanak bolesti) i kroz sadržaje prilagođene njima pokušava provesti prevenciju.

U sklopu provođenja liječenja primarno se kreće s tzv temeljnim mjerama, a to su pravilna prehrana, adekvatna fizička aktivnost te održavanje tjelesne mase što bliže preporučenoj. Te se mjere primjenjuju kod svih oboljelih, neovisno o tipu šećerne bolesti, ali se njihov oblik prilagođava dobi, tipu bolesti, komorbiditetima i terapiji primjenjenoj kod pojedinog bolesnika. Medikamentozna terapija se primjenjuje ovisno o tipu šećerne bolesti, kod tipa 1 je ona isključivo inzulinska, dok je u tipu 2 ona najčešće oralna, dok se injehtibilna terapija obično uključuje u kasnijim fazama bolesti.

1.4. Šećerna bolest tip 2

U ovome radu stavljen je naglasak na pacijente koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 i koju, među ostalim, liječe kombiniranom injehtibilnom terapijom. Kako je šećerna bolest vrlo raznolik etiološki entitet, koji se liječi na različite načine, kako bi izbjegli da rad bude preopširan, koncentrirali smo se isključivo na tu usku skupinu bolesnika.

Šećerna bolest tip 2, ranije poznata kao šećerna bolest odrasle populacije odnosno šećerna bolest neovisna o inzulinu, je tip bolesti koji se javlja kao kombinacija genetike i faktora rizika. Tri glavna faktora rizika, odnosno okidača za njegov mogući nastanak su:

1. sjedilački način života koji podrazumijeva smanjenu tjelesnu aktivnost uz povećano provođenje vremena u sjedećem položaju, nebitno govorimo li o poslu ili slobodnom vremenu,
2. pretilost (uz nepovoljni omjera struka i bokova) koja se sve češće javlja u zapadnom svijesti i to u sve ranijoj životnoj dobi, a predstavlja dizbalans količine unesene energije i njezine potrošnje što uzrokuje stvaranje zaliha energije (masne stanice) i
3. neadekvatna prehrana koja proizlazi iz unosa velike količine hrane koja obiluje kalorijama, ali je slabe nutritivne vrijednosti (tzv. brza hrana ili „comfort food“ koja obiluje zasićenim mastima i trans masnim kiselinama, te pića koja sadrže zaslađivače, prvenstveno kukuruzni sirup).

U ostale faktore rizika ubrajamo stariju životnu dob, pozitivnu obiteljsku anamnezu, povišeni krvni tlak, pušenje i stres.

1.4.1. Patofiziologija i dijagnoza bolesti

Patofiziološki gledano ovaj tip šećerne bolesti nastaje zbog smanjenog i/ili količinski neadekvatnog lučenja hormona inzulina, te zbog pojačane rezistencije stanica na inzulin. Inzulinska rezistencija može biti manje ili više izražena, češća je kod osoba s izraženom abdominalnom pretilosti. Osim ovih patofizioloških mehanizama, procesi koji mogu doprinijeti nastanku šećerne bolesti tipa 2 su : povećana razgradnja lipida u masnim stanicama, otpornost i nedostatak inkretina, visoka razina glukagona u krvi u prisustvu hiperglikemije, povećano zadržavanje soli i vode u bubrezima i neodgovarajuća regulacija metabolizma od strane središnjeg živčanog sustava.

Svi ovi procesi imaju isti krajnji rezultat, a to je porast koncentracija glukoze u krvi. Ovisno o brzini i duljini trajanja tog procesa javljaju se prije navedene komplikacije.

Dijagnoza za oba dva tipa šećerne bolesti je ista i prema SZO-u šećernu bolest ima osoba koja ima povišene vrijednosti glukoze u plazmi prilikom dvaju mjerenja bilo da se mjeri:

- glukoza natašte $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) ili

- glukoza u plazmi $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) koja se utvrđuje testom oralne podnošljivosti glukoze dva sata nakon uzimanja oralne doze
- pojedinačna, nasumce izmjerena vrijednost glukoze u krvi u bilo koje doba dana viša od 11,1 mmol/l (200 mg/dL) u kombinaciji s uobičajenim simptomima hiperglikemije
- vrijednost glikoziliranoga hemoglobina (HbA_{1c}) viša od 6,5%

Šećernu bolest tipa 1 i tipa 2 obično je moguće razlikovati prema okolnostima u kojima se javljaju. Ako je dijagnoza upitna, pretragom prisutnosti antitijela (ICA, GAD, IIA) može se potvrditi da je riječ o šećernoj bolesti tipa 1, kao i nalazom razine C-peptida. C-peptid ili povezujući peptid kratki je polipeptid s 31-om aminokiselinom koji povezuje A-lanac inzulina sa njegovim B-lancem u molekuli proinzulina (pratećeg oblika inzulina).

1.4.2. Liječenje

Liječenje šećerne bolesti tipa 2, ali i tipa 1 je cjeloživotni proces. To je bolest koja je trenutno neizlječiva, pa cilj terapije nije izlječenje u konvencionalnom smislu. Glavni cilj je održati koncentraciju glukoze u krvi u razinama što bližim normalni. Na taj način se bolest drži pod kontrolom, ne dolazi do razvoja komplikacija i omogućava se pacijentu normalan i potpun život.

Pravilan stil života i medikamentozna terapija su dva načina liječenja koja se primjenjuju kod ove bolesti. Iako se na prvi pogled čini kako se bolest može kontrolirati jednostavnim pristupom, to ni najmanje nije tako i ona se mora shvatiti ozbiljno jer u suprotnom, malo pomalo, nastaju brojne komplikacije koje mogu značajno pogoršati kvalitetu života bolesnika te na kraju dovesti i do smrti.

1.4.2.1. Stil života

Ovaj oblik liječenja je prvi i osnovni „lijeak“ kako bi se pacijentu pomoglo. Promjena životnih navika i pridržavanje istih nužna je kroz cijeli tok bolesti, neovisno da li se bolesnik liječi samo tim osnovnim principima ili koristi složene terapijske kombinacije. Kada govorimo o stilu života mislimo na pravilnu prehranu, adekvatnu tjelesnu aktivnost (primarno aerobne vježbe) i održavanje tjelesne mase što bliže idealnim

vrijednostima. Njihov učinak je takav da se postiže bolja kontrola unosa i potrošnje glukoze u organizmu, smanjuje količina lipida u krvi, a samim time i masnih stanica u tijelu, dolazi do bolje osjetljivosti stanica na sam inzulin što u zaključku dovodi do bolje glukoregulacije i smanjenja HbA_{1C}-a. Osim bolje glukoregulacije, ove mjere dovode do regulacija krvnog tlaka, poboljšava se elastičnost i cjelokupno zdravlje krvnih žila što pak dovodi do značajnijeg smanjenja mogućnosti nastanka komplikacija bolesti, mikrovaskularnih kao i makrovaskularnih. Uz to značajno se smanjuje glukovarijabilnost (raspon glikemija od hipo do hiperglikemije) koja je prepoznata kao jedan od čimbenika rizika za nastanak kasnih komplikacija šećerne bolesti. Svim osobama koje boluju od šećerne bolesti preporuča se prekinuti pušenje kao i izbjeći ili u potpunosti otkloniti stresore. Ako unutar 3-6 mjeseci ove mjere ne daju željeni učinak uvodi se medikamentozna terapija.

1.4.2.2. Medikamentozna terapija

Ukoliko nakon promjene životnih navika nema poboljšanja glukoregulacije ili je to poboljšanje minimalno, potrebno je uvesti medikamentoznu terapiju. Liječenje se započinje s primjenom oralnih pripravaka (antihiperglikemika u tabletama).

Antidijabetici/antihiperglikemici uključuju sredstva koja stimuliraju lučenje inzulina iz Langerhansovih otočića, povećavaju osjetljivost ciljnih organa na inzulin, smanjuju brzinu apsorpcije glukoze iz gastrointestinalnog trakta i povećavaju gubitak glukoze mokrenjem. Ovakav način liječenja temelji se na regulaciji glukoze boljim korištenjem vlastitog inzulina, bez dodatnog (vanjskog) unosa inzulina. Kod većine bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ovakav vid terapije može polučiti dobar uspjeh kroz dulje vrijeme, ponekad i kroz cijeli život bez potrebe za uvođenjem injektibilne terapije.

Bigvanidi

Jedini predstavnik ove grupe lijekova je metformin. On se uvodi u terapiju u prvoj liniji liječenja, odmah po otkriću šećerne bolesti tip 2, osim ako ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu (preosjetljivost, teško oštećenje bubrega i jetre, stanje teške dehidracije).

Metformin djeluje putem tri mehanizma: smanjuje proizvodnju glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize, povećava osjetljivost mišića na inzulin i

poboljšava ulazak i iskorištenje glukoze u perifernim stanicama te odgađa apsorpciju glukoze u crijevu. Primjenjuje se u liječenju šećerne bolesti tipa 2 kada samo kontrolirana prehrana i tjelovježba nisu dovoljni za održavanje normalne razine glukoze u krvi. Osobito se koristi kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom (Bago, 2016).

Metformin se izlučuje putem bubrega, a vrijeme eliminacije je 4-7 sati. Dostupan je u dozi od 500 mg, 850 mg i 1000 mg. Može se primjeniti 1-3 puta dnevno. Preporučuje se uzeti tabletu uz jelo ili nakon jela jer se tako sprječava mogući nastanak nuspojava gastrontestinalnog trakta. Potrebno je jedanput godišnje ili češće kod starijih osoba, napraviti kontrolu nalaza bubrežne funkcije (laboratorijski nalazi uree, kreatinina i glomerularne filtracije).

Derivati sulfonilureje i glinidi

Sulfonilureje su bile temelj antidijabetičke terapije od ranih 1950 –ih. Sulfonilureje se razlikuju uglavnom po snazi i trajanju djelovanja. Trenutno koristimo preparate sulfonilureje druge generacije koji su mnogo potentniji od preparata prve generacije, što omogućava njihovu primjenu u mnogo nižim dozama.

Lijekovi ove skupine djeluju tako da stimuliraju izlučivanje inzulina iz beta-stanica gušterače neovisno o glikemiji. Da bi lijekovi ove skupine djelovali, mora postojati barem djelomična očuvanost beta-stanica gušterače. S druge strane, obzirom da ova skupina lijekova dovodi do bržeg iscrpljenja beta stanica baš zbog svog mehanizma djelovanja, oni se više ne koriste u drugoj liniji liječenja osim ako to nije nužno (ekonomski razlozi). Derivati sulfonilureje uzrokuju također i povećanje tjelesne mase te nakupljanja visceralnog masnog tkiva, što dovodi do povećane inzulinske rezistencije sa svim njenim posljedicama (Batičić, Ivanović, Grčić, Pernjak Pugel, Varljen, Detel, 2019).

Sulfonilureje se mogu koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemijskim lijekovima ili inzulinom.

Inhibitori alfa-glukozidaze (AGI)

Lijekovi ove skupine smanjuju apsorpciju glukoze iz tankoga crijeva. Inhibicija enzima alfa-glukozidaza dovodi do usporene razgradnje složenih šećera i samim tim usporene apsorpcije monosaharida iz tankog crijeva. Lijekovi ove skupine daju se u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemicima jer se velik dio apsorpcije glukoze odvija u debelom crijevu, a i njihov hipoglikemizantni potencijal je vrlo mali (Batičić, Ivanović, Grčić, Pernjak Pugel, Varljen, Detel, 2019).

Glavne nuspojave inhibitora α -glukozidaze su nadutost, nelagoda u trbuhu i proljev radi čega ih većina bolesnika teško podnosi. Kontraindicirano ih je davati u slučaju preosjetljivosti na lijek, ako bolesnik ima upalnu bolest crijeva (npr. ulcerozni kolitis ili Chronovu bolest), u slučaju ulceracija debelog crijeva, djelomičnog začepjenja crijeva ili predispozicije za začepjenje crijeva. Prednost ove skupine lijekova je što ne izazivaju hipoglikemiju i neutralno djeluju na tjelesnu masu.

Tiazolidindioni (TZD)

Ova skupina lijekova vjerojatno djeluje putem aktivacije receptora gama koji biva aktiviran peroksizomskim proliferatorom (PPAR gama). Taj se receptor nalazi u jezgri stanice i regulira transkripciju inzulino-odgovarajućih gena. Lijekovi ove skupine smanjuju stvaranje glukoze u jetri te pojačavaju osjetljivost tkiva na inzulin u mišićima i jetri. Ovo je jedina skupina hipoglikemizantnih lijekova koja direktno djeluje na inzulinsku rezistenciju i sve njene posljedice, prvenstveno na masnu infiltraciju jetre (dobar terapijski izbor kod bolesnika sa šećernom bolesti i NASH ili NAFLD), a dovodi i do preraspodjele visceralnog masnog tkiva u subkutano. Prije nego li se započne liječenje lijekovima ove skupine, posebno pioglitazonom, potrebno je provjeriti nalaze jetrenih enzima. Liječenje pioglitazonom ne smije se započeti ako su aktivnosti jetrenih enzima povećane (3x iznad gornje granice normale) ili ako postoji poremećaj funkcije jetre (Batičić, Ivanović, Grčić, Pernjak Pugel, Varljen, Detel, 2019).

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze IV (terapija bazirana na inkretinima)

Predstavljaju skupinu oralnih hipoglikemika čija je funkcija inhibicija razgradnje endogenih inkretinskih hormona GLP-1 (engl. glucagone like peptide 1; glukagonu

sličan peptid 1) i GIP (engl. gastric inhibitory peptide; гастриčni inhibicijski peptid) čime omogućavaju da naši vlastiti inkretini dulje djeluju. Lijekovi ove skupine koriste se u vidu tableta, a u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 dokazano djeluju na poboljšanje regulacije glikemije. Sukladno rezultatima meta analiza kliničkih istraživanja, primjenom lijekova ove skupine postiže se sniženje HbA1c od 0,65 % do 0,8 %. Inhibitori DPP IV, prema dostupnim kliničkim istraživanjima, ne dovode do porasta tjelesne težine, odnosno imaju učinak koji je neutralan u usporedbi s placeboom (Batičić, Ivanović, Grčić, Pernjak Pugel, Varljen, Detel, 2019).

Poboljšavaju kontrolu glikemije smanjujući razinu glukoze natašte i nakon obroka, kao i razinu HbA1c, neutralni su u odnosu na tjelesnu masu i imaju vrlo malo nuspojava. U inhibitore DPP-4 spadaju sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptin i linagliptin.

SGLT2 inhibitori

Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT2) novija su klasa antidijabetičkih lijekova s potpuno drugačijim mehanizmom djelovanja, neovisnim o inzulinu. SGLT2 je kotransporter koji se nalazi u proksimalnim tubulima bubrega i odgovoran je za približno 90% bubrežne reapsorpcije glukoze. Osim glukoze, ovaj kotransporter dovodi i do reapsorpcije Na. Inhibitori SGLT2 smanjuju reapsorpciju glukoze u bubrezima, što rezultira izlučivanjem glukoze u mokraći (50–90 g dnevno filtrirano putem bubrega), što dovodi do smanjenja razine glukoze u plazmi i do kalorijskog gubitka. Obzirom da je ovaj mehanizam neovisan o koncentraciji inzulina, ovi se lijekovi mogu koristiti u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije β -stanica ili inzulinske rezistencije. Djelovanje inhibitora SGLT2 povezano je s vrlo niskim rizikom od hipoglikemije. Klinička ispitivanja pokazala su da su inhibitori SGLT2 učinkoviti u smanjenju razine glukoze u krvi, smanjenju tjelesne težine i krvnog tlaka. Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima u bolesnika s šećernom bolesti tipa 2. Liječenje inhibitorima SGLT2 općenito se dobro podnosi, iako su ti agensi povezani s povećanom učestalošću genitalnih infekcija, uroinfekcija, moguća je pojava hipotenzije i dehidracije (Jabbour, 2015). Tijekom 2021. godine pojedini lijekovi iz ove skupine, zbog svojih dokazanih prednosti u studijama kardiovaskularne sigurnosti i u renalnim studijama, dobili su indikaciju za liječenje srčanog popuštanja kod bolesnika

sa smanjenom EF, te za očuvanjem bubrežne funkcije kod bolesnika s kroničnim bubrežnim oštećenjem. Također je na osnovu tih studija smanjena granica eGFR kod uvođenja lijeka na ≥ 25 ml/min/1,73 m². Trenutno su u RH dostupni empagliflozin, dapagliflozin i ertugliflozin.

GLP-1 RA (terapija bazirana na inkretinima)

Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i gastrični inhibitorni polipeptid (GIP) su probavni hormoni koji stimuliraju lučenje inzulina u ovisnosti o razini glukoze. Glavnina inkretinskog učinka temeljena je upravo na glukagonu sličnom peptidu-1 (GLP-1) koji izlučuju L stanice tankog crijeva. GLP-1 usporava probavu nakon obroka, smanjuje motilitet želuca, povećava osjećaj sitosti smanjujući unos hrane što rezultira gubitkom tjelesne težine, smanjuje lučenje glukagona iz gušterače i povećava oslobađanje inzulina iz gušterače.

Osim učinka na glukoregulaciju i smanjenje tjelesne mase, on ima i učinke koji su neovisni o regulaciji glikemije jer su receptori za GLP1 široko rasprostranjeni po našem organizmu i to u srcu (uključujući vaskularni endotel i miokard), gastrointestinalnom sustavu, jetri, bubrezima, perifernom i centralnom živčanom sustavu. Ljudski GLP-1 ima jako kratko vrijeme poluživota od 1,5-2 minute zbog brze razgradnje putem enzima dipeptidil peptidaze-IV (DDP-IV) koji pak ne djeluje na GLP-1 RA.

GLP-1 receptor agonisti predstavljaju značajan napredak u liječenju šećerne bolesti tipa 2, jer oni jedinstveno djeluju na širok spektar rizičnih čimbenika kardiovaskularne bolesti snižavanjem tjelesne težine, sistoličkog krvnog tlaka, albuminurije i serumskih lipida. Zbog toga su GLP-1 agonisti klasa lijekova koja se preporučuje osobama s šećernom bolesti tipa 2 za snižavanje glukoze i tjelesne mase, a kod bolesnika s definiranom aterosklerotskom bolesti oni se preporučuju u drugoj liniji liječenja odmah iza metformina.

Kao i svi lijekovi, tako i agonisti GLP-1 izazivaju nuspojave kod nekih pacijenata, najčešće su to nuspojave vezane za probavni sustav kao što su mučnina i povraćanje, proljevi, grčevi u abdomenu, konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest i dispepsija. Rijetko su to pojava žučnih kamenaca, a još rijeđe akutni pankreatitis. Mogu se javiti i simptomi poremećaja živčanog sustava i to glavobolja, omaglica i umor. Hipoglikemije su izuzetno rijetke i javljaju se kod onih bolesnika koji uz GLP-1 RA u

terapiji primaju inzulin ili preparate SU. Gastrointestinalne nuspojave, koje su najčešće, javljaju se obično odmah na početku liječenja, a kod većine bolesnika nestaju nakon 2-3 tjedna liječenja. Kod 10-15% bolesnika one su takvog intenziteta da terapiju treba prekinuti.

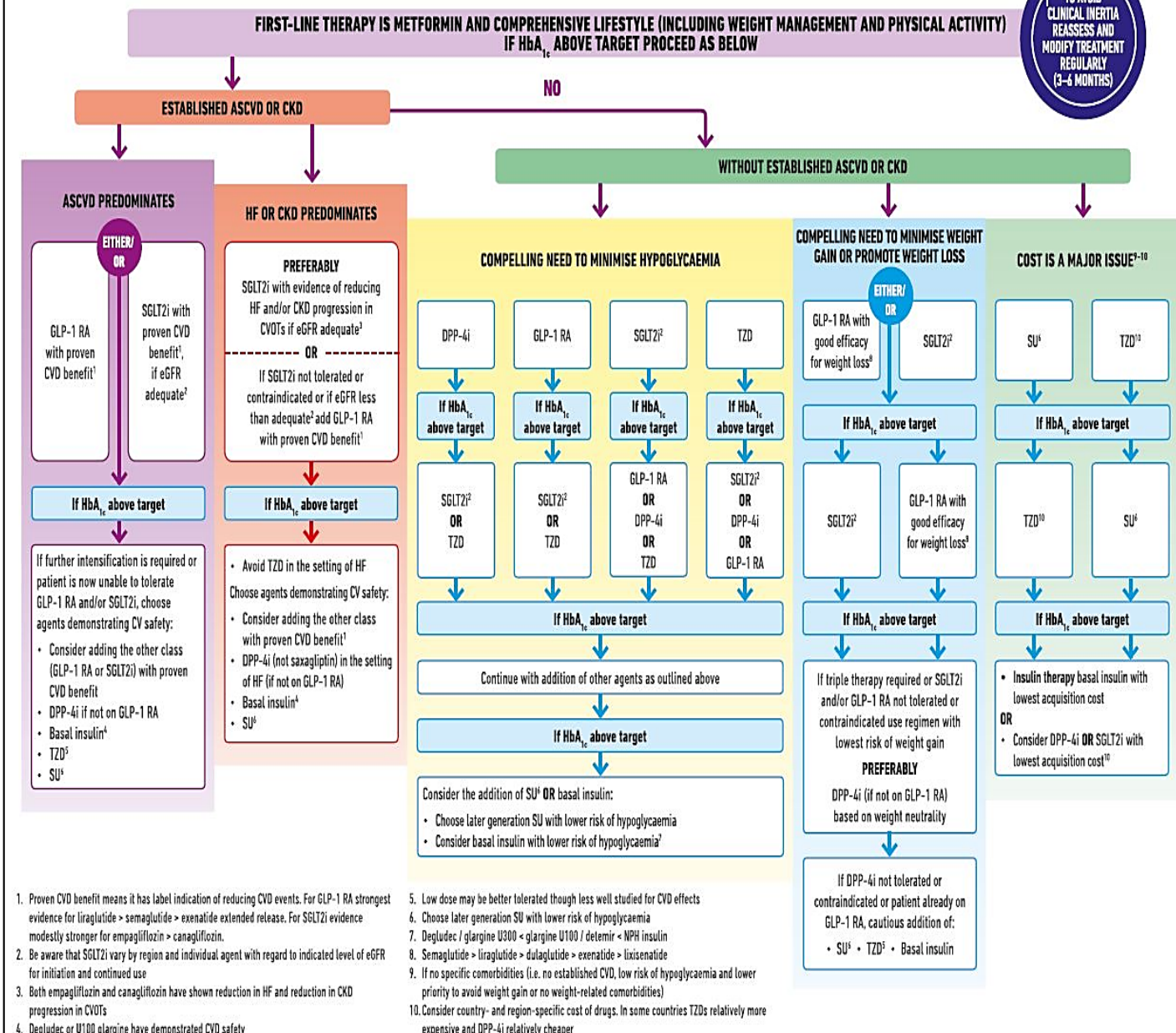
Lijekovi koji spadaju u ovu skupinu i dostupni su u RH su:

- lixisenatid (Lyxumia -EU / Adlyxin -SAD) - injekcija, primjena jednom dnevno s.c., GLP-1 kratkog djelovanja
- exenatid (Byetta) - injekcija, primjena dva puta dnevno s.c., GLP-1 kratkog djelovanja
- exenatid LAR (Bydureon) - injekcija, primjena jednom tjedno s.c., GLP-1 dugog djelovanja
- liraglutid (Victoza) - injekcija, primjena jednom dnevno s.c., GLP-1 dugog djelovanja
- dulaglutid (Trulicity) - injekcija, primjena jednom tjedno s.c., GLP-1 dugog djelovanja
- semaglutid (Ozempic) - injekcija, primjena jednom tjedno s.c., GLP-1 dugog djelovanja
- semaglutid (Rybelsus) – jedini oralni GLP-1 RA, pilula koja je uzima jednom dnevno, GLP-1 s dugotrajnim djelovanjem

Liječenje bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 provodi se prema smjernicama stručnih društava. Hrvatski dijabetolozi prihvatili su konzenzus krovnog europskog i američkog društva za liječenje šećerne bolesti (EASD i ADA) koje je posljednji put doneseno 2019. godine. ADA u siječnju svake godine donosi ažurirane smjernice, posljednje izdanje smjernica iz siječnja 2021. nalazi se u nastavku.

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

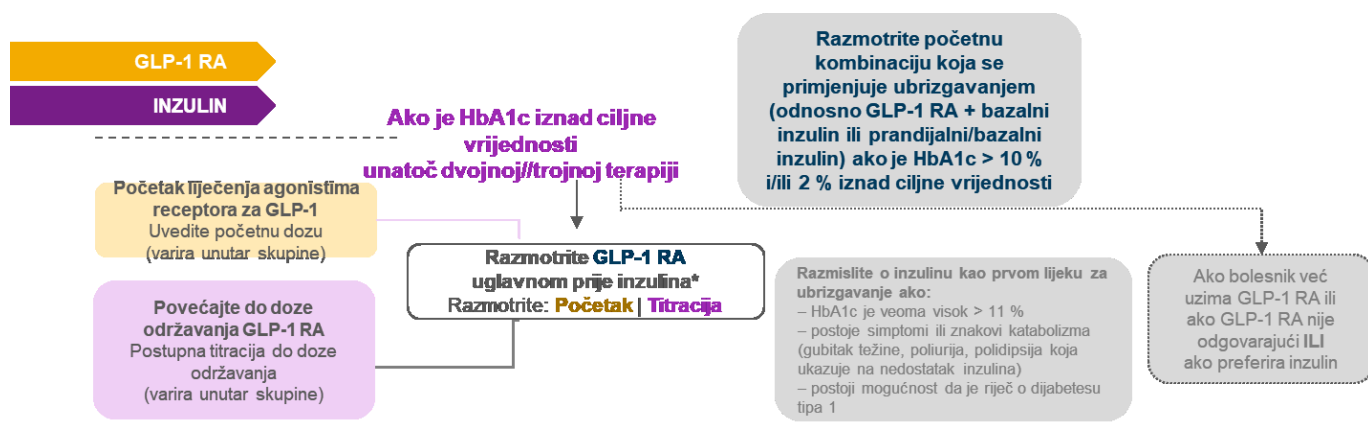


1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
 6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
 9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Slika 1
 Prikaz : shematski prikaz smjernica Američkog udruženje za dijabetes (ADA) za liječenje dijabetesa tipa 2
 Izvor : https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98.figures-only

Konsenzus ADA i AESD dao je također preporuke za uvođenje injektibilne terapije, gdje se kod bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 preferira uvođenje GLP-1 RA prije uvođenja inzulinske terapije (bazalni inzulin).

Slika 2



* Razmislite o odabiru GLP-1 RA uzimajući u obzir: preferencije bolesnika, snižavanje HbA1c, učinak na snižavanje težine ili učestalost ubrizgavanja. U slučaju KVB-a razmislite o GLP-1 RA s dokazanim koristima za KVB; FPG = glukoza u plazmi natašte; FRC = kombinacija fiksnog omjera; PPG = postprandijalna glukoza

Prilagođeno na temelju: M. J. Davies, D. A. D'Alessio, J. Fradkin, W. N. Kernan, C. Mathieu, G. Mingrone, P. Rossing, A. Tsapas, D. J. Wexler, J. B. Buse: Consensus Report Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD); Diabetologia vol. 61, stranice 2461 – 2498 (2018); <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-018-4729-5>

1.5. Liječenje inzulinom kod šećerne bolesti tipa 2

Kod određenog broja pacijenta koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, dolazi do progresije bolesti u smislu iscrpljenja beta stanica što rezultira porastom glikemije natašte ali i postprandijalne glikemije uz ponekad i znakove katabolizma (prvenstveno gubitak tjelesne mase). Kad se kod takvih bolesnika uz osnovne mjere i i upotrebu više oralnih hipoglikemijskih lijekova ne uspijeva postići zadovoljavajuća regulacija, uvodi se inzulinska terapija.

Prema porijeklu inzuline dijelimo na:

- humani inzulin - inzulin koji nastaje sekvenciranjem aminokiselina ljudskog inzulina. Od prve uspješne sintetizacije 50-tih godina pa do ulaska u širu upotrebu 60-tih godina, uveo je značajno poboljšanje u načinu liječenja šećerne bolesti. 70-tih godina počinje se koristiti rekombinantna DNA tehnologija za sintezu lanca A i B inzulina u *Escherichia coli*. Koristi se ljudski hormon koji je evolucijski prilagođen našem organizmu. To znači manja količina popratnih nuspojava, bolja reakcija organizma na lijek, prestanak upotrebe životinja i ekstrakcije inzulina iz njihovih gušterača, kao i pojednostavljen proces od izrade do aplikacije lijeka;
- humani inzulinski analozi ili „moderni inzulini“ su inzulini nastali u devedesetim godinama dvadesetog stoljeća. Zamjena aminokiselina na određenim mjestima uzduž A ili B lanca inzulina dovodi do poboljšanja karakteristika inzulina u odnosu na ljudski inzulin – brže ili duže djelovanje, te manja mogućnost izazivanja hipoglikemija. Uvođenje ovog oblika inzulina predstavlja daljnji napredak u liječenju ove bolesti.

Dok se ova dva oblika inzulina nisu počela koristiti, koristili su se inzulini životinjskog podrijetla. Najzastupljeniji su bili goveđi (u manjoj mjeri) i svinjski (glavnina upotrebljavanog inzulina) a dobivali su se ekstrakcijom iz gušterače tih životinja. Primjena tih inzulina bila je praćena nuspojavama u vidu učestalih alergija, apscesa, lipodistrofija i stvaranja protutijela. Te su nuspojave uglavnom bile povezane s nečistoćom i porijeklom inzulinskog preparata.

Inzulini se razlikuju i *prema brzini djelovanja*, vremenu do vrhunca djelovanja i trajanju djelovanja. Osnovna podjela je na brzodjelujuće (prandijalne, bolusne, ranije korišten termin "bistre"- tj. one koje se daju prije obroka), srednjedugodjelujuće i dugodjelujuće (bazalne, ranije korišten termin "mutne" - tj. one koje nisu vezani za obroke, tzv. noćne inzuline). Cilj primjene inzulina u terapiji jest oponašati što je više moguće normalno izlučivanje inzulina iz gušterače (Matić, 2020).

Tablica 1. Deskriptivni prikaz vrsta inzulina

<i>VRSTA INZULINA</i>	<i>POČETAK</i>	<i>VRH</i>	<i>KRAJ</i>
BRZODJELUJUĆI INZULINSKI ANALOZI			
Apidra	10-20 min	30 min -1 sat	2-4 sat
Fiasp	5-15 min	1 ½ - 2 sata	3-5 sati
Humalog, U-100 i U - 200	10-20 min	30 min - 1 sat	3-5 sati
NovoRapid	10-20 min	1 – 3 sata	3-5 sati
DUGODJELUJUĆI INZULINSKI ANALOZI			
Abasaglar	3-4 sata	Nema	11-24 sata
Lantus	3-4 sata	Nema	11-24 sata
Levemir	3-4 sata	Nema	6-23 sata
Toujeo, U- 300	6 sati	Nema	24-36 sata
Tresiba	1 sat	Nema	36-42 sata
KRATKODJELUJUĆI HUMANI INZULINI			
Actrapid HM	¼-1 sat	2-4 sata	4-6 sati
Humulin R	¼-1 sat	2-4 sata	4-6 sati
SREDNJEDUGODJELUJUĆI HUMANI INZULINI			
Humulin N	½-¾ sata	2-12 sati	2-12 sati
Insuman basal	½-¾ sata	2-12 sati	2-12 sati
INZULINSKI ANALOZI S BIFAZIČNIM DJELOVANJEM			
NovoMix 30	5-15 min	2-6 sati	6-8 sati
NovoMix 50	5-15 min	2-6 sati	6-8 sati
Humalog Mix 25	5-15 min	2-6 sati	6-8 sati
Humalog Mix 50	5-15 min	2-6 sati	6-8 sati

1.6. Fiksna kombinacija inzulina degludec i GLP-1 RA liraglutida

Lijek Xultophy® je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi u kombinaciji s drugim peroralnim lijekovima. On je kombinacija inzulina i GLP-1 RA koji imaju sinergistički učinak. Sam lijek se sastoji od:

- inzulina degludec, bazalnog analoga inzulina ultradugog djelovanja. Degludec ima dodanu heksadekandiojsku kiselinu na lizinu na položaju B29 što omogućuje stvaranje multi-heksamera. Kada se ubrizgavaju potkožno, ti multi-heksameri tvore skladište lijekova iz kojeg se monomeri polako i kontinuirano apsorbiraju u cirkulaciju. Kao rezultat toga, inzulin degludec ima produženi profil vremenskog djelovanja i osigurava dosljednu razinu bazalnog inzulina tijekom 42 sata. (Thuillier, Alavi, Kerlan, 2015).
- Liraglutida, modificiranog hormona glukagonu sličnog peptida-1 (GLP 1), koji je proizveden rekombinantnom DNA tehnologijom i dijeli 97 %-tnu aminokiselinsku sličnost s ljudskim GLP-1 hormonom. Zbog svoje otpornosti na enzim DPP-IV i dugog vremena poluživota aplicira se supkutano 1x/dan (Bulum i Duvnjak, 2017).

Xultophy® se primjenjuje subkutano u bedro, nadlakticu ili abdomen, svakodnevno, uvijek u isto vrijeme, neovisno o obroku. Mjesta injiciranja unutar istog područja treba stalno mijenjati kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze. Prije početka primjene potrebno je prekinuti uzimanje GLP-1 antagonista kao i nekog drugog inzulinskog lijeka. Početna doza lijeka Xultophy® iznosi 10 odmjernih koraka, a maksimalna doza iznosi 50 odmjernih koraka (jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu inzulina degludec i 0,036 mg liraglutida). Kod pacijenata koji su prije u svojoj terapiji koristili bilo koji drugi bazalni inzulin i/ili agonist GLP-1 receptora, a prelaze na liječenje lijekom Xultophy®, početna doza lijeka iznosi 16 odmjernih koraka. Doziranje lijeka je individualno i ovisi o potrebama pacijenta. Preporuka je da se doza odredi na temelju razine glukoze u plazmi natašte, a ciljnu vrijednost glukoze u plazmi natašte određuje liječnik dijabetolog. Doza lijeka tj. broj odmjernih koraka prilagođava se dvaput na tjedan, temeljem izmjerenih vrijednosti glukoze u plazmi natašte. Uloga medicinske sestre/ tehničara je educirati pacijenta kako pravilno primijeniti penkalu i kako korigirati dozu lijeka. Naime, kroz tri dana prati se izmjerena vrijednost glukoze u plazmi natašte,

dobiveni rezultat se zbroji i podjeli sa tri, čime se dobiva aritmetička sredina. Dobiveni rezultat se uspoređi sa ciljnom vrijednosti glukoze koju je odredio dijabetolog, ako je rezultat iznad ciljne vrijednosti dodaje se +2 odmjerna koraka, a ako je rezultat ispod ciljne vrijednosti oduzimaju se -2 odmjerna koraka.

Kontraindikacija za uvođenje ovog lijeka su završni stadij bubrežne bolesti kao i teško oštećenje jetre, dok kod drugih bolesti bubrega i jetre treba pojačano pratiti razinu GUP-a i po istoj prilagođavati dozu. Jedina druga kontraindikacija je preosjetljivost.

Kako je lijek Xultophy® došao na naše tržište tokom 2019. godine kao prvi lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju inzulina i GLP-1 RA, zdravstveno osoblje koje skrbi o bolesnicima oboljelim od šećerne bolesti tipa 2 moralo je proći dodatne edukacije o načinu aplikacije te doziranju lijeka.

Ideja ovog rada bila je ispitati mišljenje samih bolesnika kojima se uveo Xultophy®, vidjeti da li im ovakav način primjene lijeka olakšava ionako tešku i svakodnevnu brigu o ovoj kompliciranoj bolesti. Interesiralo nas je koliko je zahtjevna edukacija o primjeni lijeka, titraciji doze i zaključno da li trajanje same bolesti utječe na prihvaćanje terapije. Kako je ova fiksna kombinacija namjenjena relativno uskoj skupini bolesnika, a vrijeme je od stavljanja lijeka na listu HZZO do zaključenja ovog ispitivanja bilo kratko, tako je i broj bolesnika koji su uključeni u ispitivanje bio relativno mali što sigurno utječe na krajnji rezultat ispitivanja ali pokazuje tendenciju.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Opći cilj ovog rada je istražiti vremensku povezanost duljine liječenja od šećerne bolesti tipa 2 i kvalitetu njihovih života nakon prelaska na novi način liječenja fiksnom kombinacijom inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®).

Slijedom navedenog općeg cilja, generirana je jedna hipoteza:

H1: Osobe koje dulje boluju od šećerne bolesti imaju bolju kvalitetu života nakon prelaska na novi način liječenja fiksnom kombinacijom inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u odnosu na one osobe koje kraće boluju od šećerne bolesti.

Osim provjere navedene hipoteze, u radu će biti prikazani i odgovori sudionika na ostala postavljena pitanja u anketnom upitniku, koje se odnose na anamnestičke podatke vezane uz bolest, te učinke prelaska na novu terapiju.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije:

U ovom radu provedeno je, prema vrsti, transverzalno istraživanje. Drugim riječima, istraživanje se provelo u jednoj vremenskoj točki s onim pacijentima koji su u određenom vremenskom razdoblju boravili u Općoj bolnici Pula, Službi za internu medicinu (Odjel za endokrinologiju i dijabetologiju te Odjel za neurologiju).

3.2. Ispitanici:

Ispitivanje je provedeno u Općoj bolnici Pula, Službi za internu medicinu, na odjelu i u dnevnoj bolnici Odjela za endokrinologiju i dijabetologiju te na Odjelu za neurologiju, u vremenskom periodu od 12. studenog 2020. godine do 04. siječnja 2021. godine. U istraživanju je sudjelovalo ukupno N=31 sudionika starijih od 18 godina. Uzorak čini ukupno n=17 osoba ženskog (54.8%), te n=14 osoba muškog spola (45.2%). Što se tiče stupnja završenog obrazovanja, ukupno n=14 sudionika (45.2%) ima završeno osnovnoškolsko obrazovanje, njih n=14 srednjoškolsko (45.2%), dok njih ukupno n=3 (9.6%) ima završen preddiplomski studij, odnosno stečenu prvostupničku diplomu. Većina sudionika je u mirovini (n=28; 90.3%), dok je njih troje u radnom odnosu (9.7%). Prosječna dob sudionika bila je 69.97 godina (SD=6.322). Od šećerne bolesti boluju u prosjeku 18.56 godina (SD=10.001), a prosječno vrijeme korištenja lijeka Xultophy kod ispitanika je 6.1 mjesec (SD=4,066). Detaljniji prikaz minimalnih i maksimalnih vrijednosti na pojedina socio-demografska pitanja prikazan je u Tablici 2.

Tablica 2. Deskriptivni prikaz rezultata na pojedinim socio-demografskim pitanjima (N=31)

	MIN	MAX	M	SD
Dob	55,00	81,00	69,96	6,321
Godine prisutnosti šećerne bolesti	4,00	45,00	18,56	10,000
Mjeseci korištenja lijeka Xultophy	1,00	12,00	6,09	4,066

Legenda: MIN – minimum; MAX – maksimum; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

3.3. Metode:

Kao što je prethodno navedeno, anketni upitnik ispunilo je ukupno N=31 sudionika. Svi sudionici su dobrovoljno i anonimno ispunili anketne upitnike, te su mogli odustati od ispunjavanja u bilo kojem trenutku.

Anketni upitnik koji je kreiran za potrebe ovog istraživanja sastojao se od ukupno 19 pitanja, odnosno čestica. Nekolicina pitanja već je imala ponuđen odgovor (da/ne odgovori, ljestvice odgovora i slično), a na određena pitanja ispitanici su sami navodili svoje odgovore, koji su kasnije analizirani i prikazani u prikazu rezultata.

3.4. Statističke metode:

U obradi podataka korišten je statistički program IBM SPSS Statistics 27. Korištena je deskriptivna statistička analiza, te Kolmogorov-Smirnov test na pitanju vezanom uz poboljšanje kvalitete života, s ciljem testiranja normalnosti distribucije rezultata. Na navedenoj varijabli Kolmogorov-Smirnov test statistički je značajan ($p < .000$), što ukazuje na neravnomjernu („nenormalnu“) distribuciju rezultata, stoga će se za testiranje postavljene hipoteze koristiti metode neparametrijske statistike, o kojima će biti više riječi u nastavku teksta.

3.5. Etička načela:

Za provedbu istraživanja ispitivanja koje je provedeno u Općoj bolnici Pula dobivena je suglasnost Etičkog povjerenstva Opće bolnice Pula dana 11. studenog 2020. godine (suglasnost je dostupna u prilogu ovog rada). Ispitanici su obaviješteni o cilju istraživanja, dobrovoljno su pristali sudjelovati u istraživanju te su obaviješteni da se odgovori neće moći povezati s njima jer je anketa potpuno anonimna i ne može se dalje koristiti u druge svrhe. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i ljudskim pravima.

4. REZULTATI

Prije provjere postavljene hipoteze, u nastavku su prikazani deskriptivni rezultati odgovora sudionika na sva pitanja postavljena u anketnom upitniku.

U Tablici 3. prikazane su apsolutne vrijednosti, kao i frekvencije odgovora sudionika na pitanja na kojima su odgovori dihotomnog tipa (da/ne), a odnose se na prihvaćanje šećerne bolesti i kvalitete života nakon uvođenja lijeka Xultophy.

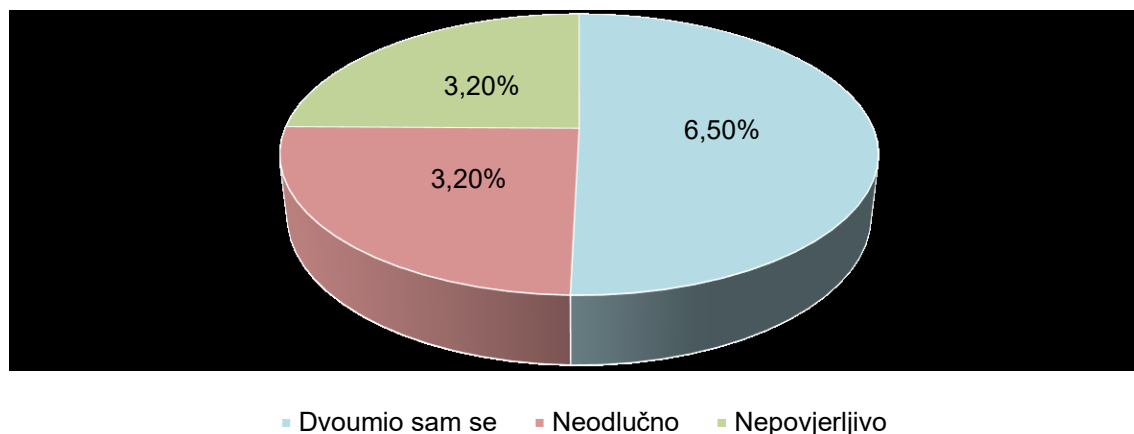
Tablica 3. Prikaz apsolutnih vrijednosti te frekvencija odgovora sudionika u odnosu na prihvaćanje šećerne bolesti i kvalitete života nakon uvođenja lijeka Xultophy (N=31)

PITANJE	DA	NE
Da li netko u vašoj obitelji boluje od šećerne bolesti?	58,1% (18)	41,9% (13)
Jeste li prihvatili bolest?	25,8% (8)	74,2% (23)
Da li osjećate da imate više motivacije za postizanjem dogovorene razine šećera u krvi nakon uvođenja lijeka Xultophy?	93,5% (29)	6,5% (2)
Da li ste nerado prešli sa prijašnje metode liječenja na novu metodu liječenja lijekom Xultophy?	12,9% (4)	87,1% (27)
Da li ste nakon uvođenja lijeka Xultophy izgubili na težini?	45,2% (14)	54,8% (17)
Smatrate li da od kada koristite lijek Xultophy bolje kontrolirate svoju bolest?	80,6% (25)	19,4% (6)
Smatrate li da prelaskom na novi način liječenja imate bolju kvalitetu života?	80,6% (25)	19,4% (6)
Da li ste zadovoljni edukacijom koju ste dobili o korištenju penkale Xultophy?	93,5% (29)	6,5% (2)

Kao što je i vidljivo u Tablici 3., 58,1% sudionika navodi da već netko u obitelji boluje od šećerne bolesti, a 41,9% da u obitelji nema oboljelih od šećerne bolesti. Nadalje, 74,2% sudionika nije prihvatilo svoju bolest, dok je njih 25,8% prihvatilo bolest. U odnosu na uvođenje lijeka Xultophy, 93,5% sudionika ima više motivacije za postizanje dogovorene razine šećera u krvi nakon uvođenja lijeka, dok njih 6,5% nema motivacije. Također, 87,1% sudionika je rado prešlo sa prijašnje metode liječenja na novu metodu liječenja lijekom Xultophy, dok je 12,9% nerado prešlo na novu metodu liječenja. Oni sudionici koji su na navedeno pitanje odgovorili potvrdno (n=4; 12,9%), odnosno da su nerado prešli na novu metodu liječenja imali su priliku navesti kako su se osjećali prilikom prelaska. Njihovi odgovori prikazani su u Grafu 1.

Graf 1. Prikaz osjećaja sudionika koji su nerado prešli na novu metodu liječenja (N=4)

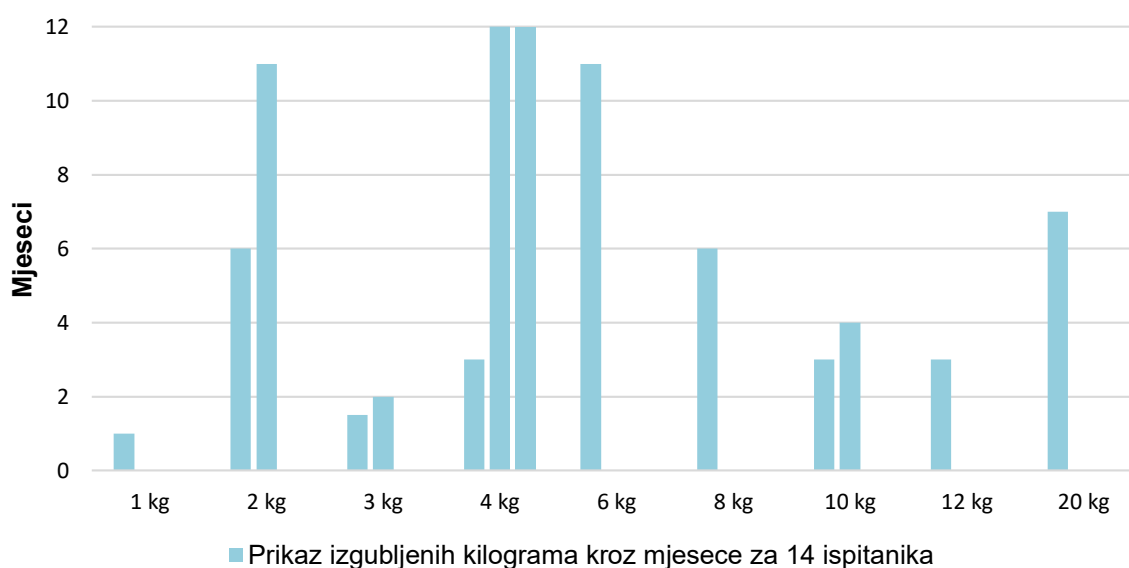
Ako ste nerado prešli sa prijašnje metode liječenja na novu metodu liječenja lijekom Xultophy kako ste se osjećali?



Nakon prelaska na novu metodu liječenja, 45,2% (n=14) sudionika navodi da su nakon uvođenja lijeka Xultophy izgubili na težini, a 54,8% ispitanika je navelo da nije izgubilo na težini. U Grafu 2. prikazani su izgubljeni kilogrami po mjesecima za 14 sudionika koji su naveli da su izgubili na kilaži tijekom uzimanja lijeka Xultophy.

Graf 2. Prikaz izgubljenih kilograma sudionika nakon uvođenja lijeka Xultophy (N=14)

Koliko kilograma ste smršavili i u kojem vremenskom roku?



Odgovori na pitanja „Smatrate li da od kada koristite Xultophy bolje kontrolirate svoju bolest“ i „Smatrate li da prelaskom na novi način liječenja imate bolju kvalitetu života“ su identični kod svih sudionika, u smjeru da je 80,6% sudionika odgovorilo pozitivno, a 19,4% sudionika je odgovorilo negativno. Tko je odgovorio s „da“ na jedno pitanje, odgovorio je „da“ i na drugo. Jedno od potencijalnih objašnjenja ovog jednakog „smjera“ rezultata može biti da zapravo čim imamo kontrolu nad pojedinim aspektom svojeg života (u ovom slučaju bolju kontrolu nad vlastitom bolešću), odmah nam se kvaliteta života (u jednom ili svim aspektima) poboljšava. Na posljednje pitanje koje se odnosi na edukaciju oko korištenja penkale Xultophy, 93,5% sudionika navodi kako su zadovoljni edukacijom, dok svega dvoje sudionika (6,5%) navodi kako nisu zadovoljni edukacijom.

U Tablici 4. prikazane su apsolutne vrijednosti i frekvencije odgovora sudionika na pitanje jesu li poslije uvođenja nove terapije morali rjeđe posjećivati svojeg dijabetologa. Kao što je jasno i vidljivo, ukupno 26 (83,9%) od 31 sudionika rjeđe posjećuje dijabetologa nakon uvođenja nove metode liječenja što predstavlja značajni pomak u boljoj regulaciji i kontroli bolesti.

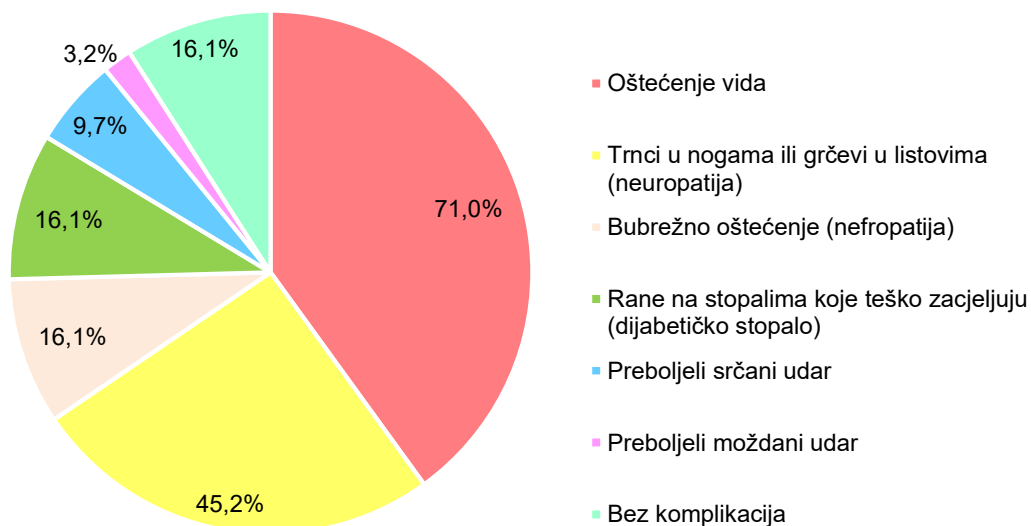
Tablica 4. Prikaz apsolutnih vrijednosti i frekvencija odgovora sudionika na pitanje „Uvođenjem u terapiju lijeka Xultophy, posjećujete li dijabetologa rjeđe ili češće?“ (N=31)

	RJEĐE	ČEŠĆE
Uvođenjem u terapiju lijeka Xultophy, posjećujete li dijabetologa rjeđe ili češće?	83,9% (26)	16.1% (5)

U Grafu 3. može se uočiti da sudionici kao najčešće kronične komplikacije šećerne bolesti navode oštećenje vida (71,0%) te trnce u nogama ili grčeve u listovima (45,2%). Nadalje, oko 16,1% sudionika navodi bubrežno oštećenje (nefropatija), te rane na stopalima koje teško zacjeljuju (dijabetičko stopalo). Manji postotak sudionika (9,7%) navodi da su preboljeli srčani udar, dok je 3,2% sudionika preboljelo moždani udar. Na kraju, oko 16,1% sudionika navodi kako nemaju nikakve komplikacije.

Graf 3. Prikaz zastupljenosti kroničnih komplikacija šećerne bolesti kod sudionika (N=31)

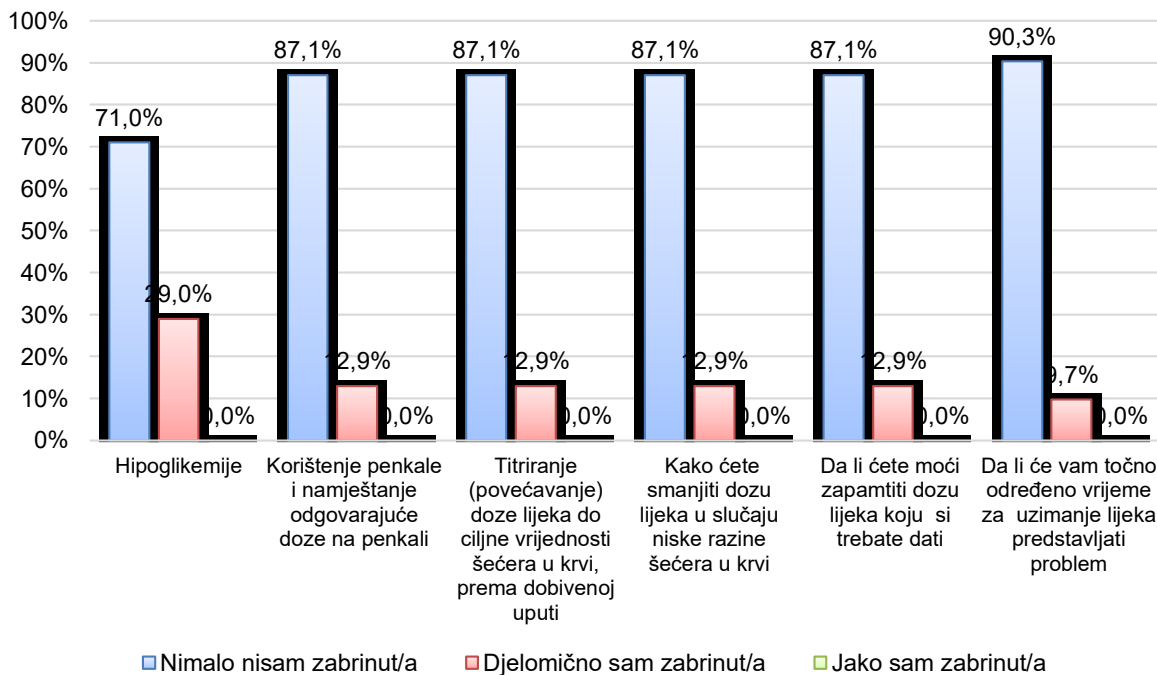
Zastupljenost kroničnih komplikacija šećerne bolesti kod sudionika



U Grafu 4. prikazane su frekvencije odgovora na pitanje o zabrinutosti sudionika za moguće probleme tijekom liječenja lijekom Xultophy.

Graf 4. Frekvencije odgovora na pitanje o zabrinutosti sudionika za moguće probleme tijekom liječenja lijekom Xultophy (N=31)

Da li ste tijekom liječenja lijekom Xultophy osjećali zabrinutost vezano za sljedeće probleme:



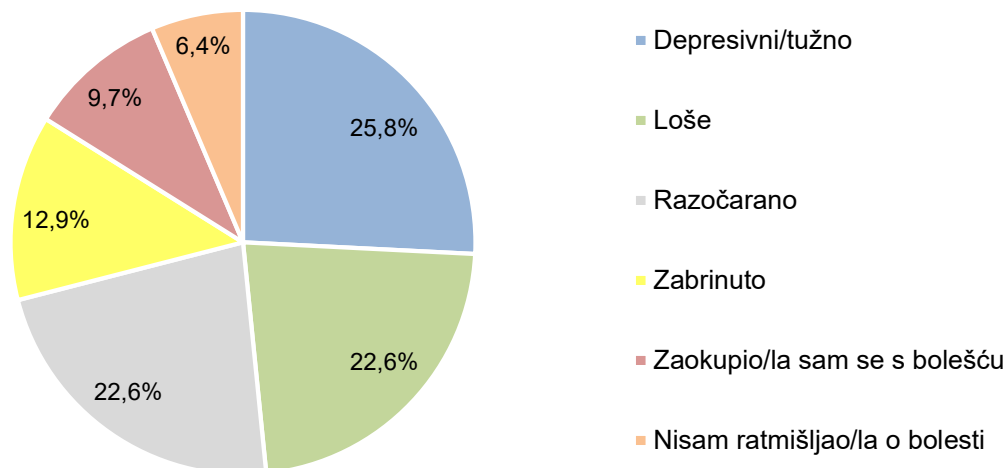
Kod moguće pojave hipoglikemije 71,0% sudionika nimalo nije zabrinuto, dok je 29,0% sudionika djelomično zabrinuto. Kod korištenja penkale i namještanje odgovarajuće doze na penkali 87,1% sudionika navodi kako nimalo nije zabrinuto, a 12,9% njih djelomično je zabrinuto. Titriranje (povećavanje) doze lijeka do ciljne vrijednosti šećera u krvi prema dobivenoj uputi, 87,1% sudionika iskazalo je da nimalo nije zabrinuto, a njih 12,9% je djelomično zabrinuto. Na pitanje kako će smanjiti dozu lijeka u slučaju niske razine šećera u krvi, 87,1% sudionika nimalo nije zabrinuto, a 12,9% sudionika djelomično je zabrinuto. Na pitanje hoće li moći zapamtiti dozu lijeka koju si trebate dati, 87,1% sudionika nimalo nije zabrinuto, a 12,9% njih navodi kako su djelomično zabrinuti. Na pitanje hoće li im točno određeno vrijeme za uzimanje lijeka predstavljati problem, 90,3% sudionika navodi kako nisu nimalo zabrinuti, dok je njih 9,7% djelomično zabrinuto.

Zanimljiv je podatak kako nijedan sudionik na nijedno postavljeno pitanje nije odgovorio s odgovorom da su jako zabrinuti oko bilo kojeg problema koji se može pojaviti tijekom liječenja lijekom Xultophy. Navedeno može ukazivati i na kvalitetnu edukaciju pacijenata o korištenju ovog lijeka.

U Grafu 5. prikazane su frekvencije odgovora sudionika na pitanje kako su se osjećali kada su saznali da boluju od šećerne bolesti. Rezultati pokazuju kako se 25,8% sudionika osjećalo depresivno i tužno kada su saznali da boluju od šećerne bolesti, dok se njih 22,6% osjećalo loše i razočarano. Manji broj sudionika (12,9%) osjećalo se je zabrinuto, njih 9,7% zaokupilo se je bolešću, a 6,4% sudionika nije razmišljalo o bolesti.

Graf 5. Prikaz frekvencija odgovora sudionika na pitanje kako su se osjećali kada su saznali da boluju od šećerne bolesti (N=31)

Kako ste se osjećali kada ste saznali da bolujete od šećerne bolesti?



Na pitanje koje su lijekove koristili prije promjene terapije i uvođenja Xultophyna, sudionici su mogli napisati više od jednog odgovora. Po lijekovima koji su se koristili i njihovoj zastupljenosti može se zaključiti da je:

- ✓ 33,3% sudionika koristilo bazal-bolus inzulinsku terapiju,
- ✓ 18,7% sudionika koristilo metformin,
- ✓ 12,5% sudionika koristilo bazalni inzulin,
- ✓ 10,4% sudionika koristilo GLP-1 RA skupinu lijekova,
- ✓ 8,3% sudionika koristilo SGLT-2 inhibitore,
- ✓ 4,2% sudionika koristilo pioglitazon skupinu lijekova,
- ✓ 4,2% sudionika koristilo DPP-4 inhibitore,
- ✓ 4,2% sudionika koristilo predmiješane inzuline,
- ✓ 2,1% sudionika koristilo repaglinid skupinu lijekova,
- ✓ 2,1% sudionika koristilo NPH inzulin.

4.1. Povezanost duljine trajanja šećerne bolesti i bolje kvalitete života nakon prelaska na novu terapiju lijekom Xultophy.

Hipoteza: Osobe koje dulje boluju od šećerne bolesti imaju bolju kvalitetu života nakon prelaska na novi način liječenja fiksnom kombinacijom inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u odnosu na one osobe koje kraće boluju od šećerne bolesti.

S ciljem testiranja normalnosti distribucije rezultata na varijabli koja ispituje kvalitetu života nakon prelaska na novu metodu liječenja, proveden je Kolmogorov-Smirnov test s obzirom da je riječ o uzorku manjem od 200 sudionika. Na navedenoj varijabli Kolmogorov-Smirnov test statistički je značajan ($p < .000$), što ukazuje na neravnomjernu („nenormalnu“) distribuciju rezultata, stoga će se za provjeru ranije navedene hipoteze koristiti metode neparametrijske statistike, odnosno koristit će se Spearmanov test korelacije. Pitanje o procjeni bolje kvalitete života nakon prelaska na novu terapiju kodirano je tako da je odgovoru „Ne“ dodijeljena vrijednost 0, a odgovoru „Da“ 1.

Provedeni Spearmanov test korelacije ($r_s = -.266$; $p = .148$; $p > .05$) nije se pokazao statistički značajnim, s obzirom da je p vrijednost veća od .05, što znači da ne postoji povezanost između duljine trajanja šećerne bolesti i bolje kvalitete života nakon prelaska na novi način liječenja. Sukladno tome, može se zaključiti da su svi sudionici jednako zadovoljni (ili nezadovoljni) kvalitetom života nakon prelaska na novu terapiju lijekom Xultophy, neovisno o tome koliko dugo boluju od šećerne bolesti.

Slijedom svega navedenog, **postavljena hipoteza** da će osobe koje dulje boluju od šećerne bolesti imati bolju kvalitetu života nakon prelaska na novi način liječenja fiksnom kombinacijom inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u odnosu na one osobe koje kraće boluju od šećerne bolesti **nije potvrđena**, te se ona **odbacuje**. Drugim riječima, ne postoji statistički značajna povezanost između duljine trajanja šećerne bolesti i promjene u kvaliteti života nakon uvođenja nove metode liječenja.

5. ZAKLJUČAK

Iako je šećerna bolest, a osobito tip 2, bolest koja bi se mogla relativno lako prevenirati i liječiti, ona postaje pošast modernog svijeta. Koliko god se provodile kampanje prevencije bolesti, sve se više one pretvaraju u kampanje ranog otkrivanja bolesti kako bi se što prije krenulo u liječenje i prevenciju komplikacija bolesti. Navike zapadnog svijeta i zapadne medicine su se desetljećima bazirale na liječenju, a ne na prevenciji bolesti. Zato se sada bolesti koje se mogu lako prevenirati javljaju kao pandemije modernog svijeta koje godišnje oduzimaju brojne živote, troše medicinske kapacitete, ljudske, smještajne i materijalne. Sve ovo vrijedi i za šećernu bolest tipa 2.

Uz to postupno raste i broj ljudi koji nisu sposobni pravilnom prehranom, tjelovježbom i održavanjem tjelesne mase držati bolest pod kontrolom. Radi toga se moraju uvoditi oralni lijekovi i inzulini, što značajno poskupljuje liječenje bolesti. Sama terapija inzulinom je krajnji oblik liječenja u tipu 2 bolesti koju uvodimo kod inzulinopeničnih bolesnika s dugim trajanjem bolesti. Neovisno o stalnom napretku medicine i pronalasku sve boljih lijekova i inzulina, kao i načina njihove primjene, tijek bolesti je progresivan i zahtjeva stalnu brigu samog pacijenta ali i cijelokupne zajednice.

Kako je već i navedeno, komplikacije šećerne bolesti su teške i značajno smanjuju kvalitetu života bolesnika, a na njih otpada 85% ukupnih sredstava koje koristimo za liječenje oboljelih od šećerne bolesti. Pravovremenim otkrivanjem i dobrim liječenjem šećerne bolesti one se mogu prevenirati, a ako su već nastale i uspješno kontrolirati i liječiti.

Sve ovo nas navodi na zaključak da u liječenju oboljelih od šećerne bolesti treba još više vremena posvetiti prevenciji i adekvatnoj edukaciji naših bolesnika, kao i šire zajednice. Da bi edukacija ciljnih skupina bila uspješna, nužno je provesti adekvatnu i trajnu edukaciju medicinskog osoblja koje skrbi o oboljelim od šećerne bolesti, formirati timove koji će se na svim razinama (javno zdravstvo, PZZ i SZZ) baviti prevencijom i edukacijom. Obzirom na kompleksnost same bolesti, timove bi trebali činiti liječnici dijabetolozi, medicinske sestre edukatori, nutricionisti/klinički dijetetičari, fizioterapeuti, psiholozi/psihijatri i podolozi uz po potrebi uključivanje i ostalih sudionika (specijalista raznih grana).

LITERATURA :

Bago, M. (2016) Farmakoterapija šećerne bolesti tipa 2. *E-glasilo Nastavnog zavoda za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar"*. [Online] 3 (9). Dostupno na: http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje09_farmakoterapija.html [Pristupljeno: 03. lipnja 2016.]

Batičić, L., Ivanović, L., Grčić, A., Pernjak Pugel, E., Varljen, J., Detel, D. (2019) Šećerna bolest i inhibitori DPP IV/CD26. *Medicina Fluminensis*. [Online] 55 (3). str. 200 – 214. Dostupno na: <https://repository.medri.uniri.hr/islandora/object/medri%3A3088/datastream/FILE0/view> [Pristupljeno: 10. rujna 2019.]

Bergman-Marković, B. i sur. (2014) *Šećerna bolest u obiteljskoj medicini*. Zagreb: Alfa

Botica-Vrca, M., Pavlić-Renar, I., i sur. (2012) *Šećerna bolest u odraslih*. Zagreb: Školska knjiga.

Bridgeman, M. B. (2020) What Are GLP-1 Agonists and How Can They Help Your Heart? [Online] Dostupno na : <https://diatribe.org/what-are-glp-1-agonists-and-how-can-they-help-your-heart> [Pristupljeno: 09. studenog 2020.]

Bulum, T., Duvnjak L. (2017) Ekstraglikemijski učinci liraglutida, analoga humanog glukagonu sličnog peptida-1. *Acta medica Croatica*. [Online] 71 (2). str. 107-114. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=274479 [Pristupljeno: 03. rujna 2017.]

Guyton, A. C., (2017) *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada, XIII izdanje.

Horvat, J. i Mijoč, J. (2014), *Osnove statistike*. Zagreb: Naknada Ljevak.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, (2021) CroDiab registar [Online] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/2/> [Pristupljeno: 15. lipnja 2021.]

International diabetes federation. (2019) *IDF Diabetes atlas 9-th edition*. [Online] str. 4-60. Dostupno na: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATL_AS9e-final-web.pdf [Pristupljeno: 2019.]

Ivanović, Ž. i sur. (2016) *MSD – priručnik dijagnostike i terapije*. Split: Placebo.

Jabbour, S. A. (2015) SGLT2 Inhibitors to Control Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to an Old Problem. *Postgraduate Medicine*. [Online] 126 (1). str. 111-117. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.2014.01.2731> [Pristupljeno: 13. ožujka 2015.]

Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., Køber, L., Petrie, M. C., McMurray, J. J. V. (2019) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [Online] 7 (10). str. 776-785. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422062/> [Pristupljeno: 14. kolovoza 2019.]

Krmpotić-Nemanić, J. i Marušić, A. (2007) *Anatomija čovjeka*. Zagreb: Medicinska naklada.

Marušić, M. i sur. (2013) *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.

Matić, T. (2020) Nove smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2. *Diabetes slatki život* (1). str. 9-11.

Matić, T. (2020) Mogućnosti inzulinske terapije u osoba sa šećernom bolesti. *Diabetes slatki život* (5). str. 6-8.

Thuillier, P., Alavi, Z., Kerlan, V. (2015) Long-term safety and efficacy of insulin degludec in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* [Online] 2015 (8). str. 483-493. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457056/> [Pristupljeno: 01. listopada 2015.]

Vrhovac, B. i sur. (2008) *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada.

Zavod za javno zdravstvo Istarske županije, (2020) *Podaci o zdravstvenom stanju stanovništva i radu zdravstvene djelatnosti u istarskoj županiji u 2019. godini*. [Online] str. 358-361. Dostupno na: <https://www.zzjiz.hr/index.php?id=296> [Pristupljeno: prosinac 2020.]

POPIS SLIKA

Slika 1

Prikaz : shematski prikaz smjernica Američkog udruženje za dijabetes (ADA) za liječenje dijabetesa tipa 2

Izvor : https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98.figures-only

Slika 2

Prikaz: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD); Diabetologia vol. 61, stranice 2461 – 2498 (2018);

Izvor: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-018-4729-5>

POPIS TABLICA

Tablica 1

Prikaz : Deskriptivni prikaz vrsta inzulina

Tablica 2

Deskriptivni prikaz rezultata na pojedinim socio-demografskim pitanjima (N=31)

Tablica 3

Prikaz apsolutnih vrijednosti te frekvencija odgovora sudionika u odnosu na prihvaćanje šećerne bolesti i kvalitete života nakon uvođenja lijeka Xultophy (N=31)

Tablica 4

Prikaz apsolutnih vrijednosti i frekvencija odgovora sudionika na pitanje „Uvođenjem u terapiju lijeka Xultophy, posjećujete li dijabetologa rjeđe ili češće?“ (N=31)

POPIS GRAFOVA

Graf 1

Prikaz osjećaja sudionika koji su nerado prešli na novu metodu liječenja (N=4)

Graf 2

Prikaz izgubljenih kilograma sudionika nakon uvođenja lijeka Xultophy (N=14)

Graf 3

Prikaz zastupljenosti kroničnih komplikacija šećerne bolesti kod sudionika (N=31)

Graf 4

Frekvencije odgovora na pitanje o zabrinutosti sudionika za moguće probleme tijekom liječenja lijekom Xultophy (N=31)

Graf 5

Prikaz frekvencija odgovora sudionika na pitanje kako su se osjećali kada su saznali da boluju od šećerne bolesti (N=31)

PRILOZI

Prilog I.

Anketa o provođenju ispitivanja zadovoljstva pacijenta oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u njihovo liječenje

Prilog II.

Odobrenje Etičkog povjerenstva Opće bolnice Pula za provedbu istraživanja

Prilog I.

Anketa o provođenju ispitivanja zadovoljstva pacijenta oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u njihovo liječenje

Poštovani/a

Anketa predstavlja istraživanja za završni rad na preddiplomskom stručnom studiju Sestrinstva, Sveučilište Jurja Dobrile u Puli. Ispituje se zadovoljstva pacijenta oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®) u Vaše liječenje. Anketa se sastoji od 19 pitanja, nekolicina pitanja ima već ponuđen odgovor, a na određena pitanja morate navesti pisani odgovor. Za ispunjavanje ankete potrebno je izdvojiti oko 15 minuta. Vaši odgovori neće se moći povezati s Vama jer je anketa potpuno anonimna.

Molim Vas da iskreno odgovorite na sva pitanja.

Hvala što ste odvojili vremena za sudjelovanje u ovom istraživanju. Ako poželite u bilo kojem trenutku možete odustati od daljnjeg ispunjavanja ankete.

Studentica Marta Išić 3. godine preddiplomskog stručnog studija Sestrinstva Sveučilište Jurja Dobrile u Puli

Molim Vas zaokružite svoj odgovor ili ga upišite na ponuđenu crtu!

1. Spol M Ž
2. Godina rođenja _____
3. Završeni stupanj obrazovanja:

- a) osnovna škola
- b) srednja škola
- c) preddiplomski studij
- d) diplomski studij
- e) poslijediplomski studij
- f) doktorski studij

4. Radni status:

- a) zaposlen/a
- b) nezaposlen/a
- c) u mirovini

5. Koliko dugo bolujete od šećerne bolesti?

6. Da li ste prihvatili bolest?

DA NE

7. Kako ste se osjećali kada ste saznali da bolujete od šećerne bolesti?

8. Da li netko u Vašoj obitelji boluje od šećerne bolesti?

DA NE

9. Da li imate koju od navedenih komplikacija šećerne bolesti ?

- a) Oštećenje vida (retinopatija)
- b) Trnce u nogama ili grčeve u listovima (neuropatija)

- c) Bubrežno oštećenje (nefropatija)
- d) Rane na stopalima koje teško zacjeljuju (dijabetičko stopalo)
- e) Preboljeli srčani udar
- f) Preboljeli moždani udar

10. Koliko dugo koristite lijek Xultophy?

11. Koju se terapiju koristili za liječenje šećerne bolesti prije uvođenja lijeka Xultophy?

12. Da li osjećate da imate više motivacije za postizanjem dogovorene razine šećera u krvi

nakon uvođenja lijeka Xultophy?

DA NE

13. Da li ste nerado prešli sa prijašnje metode liječenja na novu metodu liječenja lijekom

Xultophy?

DA NE

- Ako ste odgovorili na prethodno pitanje sa DA kako ste se osjećali?

14. Uvođenjem u terapiju lijeka Xultophy posjećujete li dijabetologa rjeđe ili češće ?

RIJEĐE ČEŠĆE

15. Da li ste nakon uvođenja lijeka Xultophy izgubili na težini?

DA NE

- Ako ste odgovorili na prethodno pitanje sa DA, koliko kilograma ste smršavili i u kojem

vremenskom roku?

_____ kg _____ vremenski rok

16. Smatrate li da od kada koristite lijek Xultophy bolje kontrolirate svoju bolest?

DA NE

17. Smatrate li da prelaskom na novi način liječenja imate bolju kvalitetu života?

DA NE

18. Da li ste zadovoljni edukacijom koju ste dobili o korištenju penkale Xultophy?

DA NE

19. Da li ste tijekom liječenja lijekom Xultophy osjećali zabrinutost vezano za sljedeće

moguće probleme:

Molim Vas da sa X označite stupanj zabrinutosti

	1 nimalo nisam zabrinut/a	2 djelomično sam zabrinut/a	3 jako sam zabrinut/a
Hipoglikemije (snižena razina šećera u krvi)			
Strah od debljanja			
Korištenje penkale i namještanje odgovarajuće doze na penkali			
Titriranje (povećavanje) doze lijeka do ciljne vrijednosti šećera u krvi, prema dobivenoj uputi			
Kako ćete smanjiti dozu lijeka u slučaju niske razine šećera u krvi			
Da li ćete moći zapamtiti dozu lijeka koju si trebate dati			
Da li će vam točno određeno vrijeme za uzimanje lijeka predstavljati problem			

Prilog II.

Etičko povjerenstvo Opće bolnice Pula | 2020.

ETIČKO POVJERENSTVO
OPĆA BOLNICA PULA

Pula, 11. studenog 2020.
KLASA:641-01/20-01/01
URBROJ ~~1508-27-19-79~~ 13/1-20-26

Marta Išić, med.tech.
Služba za internu medicinu
Odjel dijabetologije i endokrinologije
Opća bolnica Pula

PREDMET: Zahtjev za provedbu istraživanja

Etičko povjerenstvo je na sjednici održanoj 11.studenog 2020. razmatralo zamolbu **Marte Išić, med.tech.**, studentice treće godine preddiplomskog Stručnog studija Sestrinstva na Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, za suglasnost provedbe istraživanja radnog naslova: **“ Provođenje ispitivanja zadovoljstva pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 2 nakon uvođenja fiksne kombinacije inzulina degludec i liraglutida Xultophy® u njihovo liječenje“** potrebnog za izradu završnog rada kojem je mentorica dr Daniela Fabris-Vitković

Etičko povjerenstvo je odobrilo provedbu navedenog istraživanja.

Predsjednik Etičkog povjerenstva
Dr.Boris Grdinić


Boris Grdinić, dr. med.
spec. otorinolaringolog
027715

Dostaviti:

1. D. Marti Išić, med.tech.
2. Ivici Šajinu, dr.med, članu Etičkog povjerenstva
3. Nadi Tadić, dipl.med.tech., članici Etičkog povjerenstva
4. Nedi Milanov, dipl.iur, članici Etičkog povjerenstva
5. Arhivi

SAŽETAK

Dijabetes mellitus, šećerna bolest ili jednostavno dijabetes je prema definiciji SZO-je kronični metabolički poremećaj kojemu je glavna karakteristika povišena koncentracija glukoze u krvi, a koji, ako se pravilno ne zbrine i liječi dovodi do višestrukih i po život opasnih komplikacija. Tok bolesti može biti izrazito brz i progresivan ili pak izrazito postupan uz polaganu i blagu pojavu simptoma bolesti. Samu šećernu bolest dijelimo na više tipova od koji je tip 2 daleko najučestaliji, a nastaje zbog smanjenog i/ili količinski neadekvatnog lučenja hormona inzulina, te zbog pojačane rezistencije stanica na inzulin, što s vremenom dovodi do porasta koncentracija glukoze u krvi.

Cilj ovog rada je dokazati vremensku povezanost trajanja šećerne bolesti tip 2 i kvalitete života oboljelih nakon prelaska na novi način liječenja fiksnom kombinacijom inzulina degludec i liraglutida (Xultophy®). Sama hipoteza je postavljena na način da prelaskom na Xultophy® dolazi do poboljšanja kvalitete života gledajući sve aspekte od pojednostavljenog doziranja, rjeđih modifikacija doza i posjeta dijabetologu, a što sve olakšava svakodnevni život pacijenta.

Ispitivanje je provedeno u Općoj bolnici Pula na 31-om ispitaniku starijem od 18 godina od kojih je bilo 14 muškaraca i 17 žena. Podaci ispitivanja su dobiveni iz jedne ankete koja je bila identična za sve ispitanike, a koja se sastojala od 19 pitanja.

Ključne riječi: Dijabetes, šećerna bolest, tip 2, inzulin, Xultophy, degludec, liraglutid.

SUMMARY

Diabetes mellitus, or simply diabetes is, by WHO definition, a chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels, which, if not properly taken care of and treated, leads to multiple and life-threatening complications. The course of the disease can be extremely fast and progressive, or extremely gradual with a slow and mild onset of symptoms. Diabetes itself is divided into several types, of which type 2 is by far the most common, and occurs due to reduced and / or quantitatively inadequate secretion of insulin hormones, and due to increased cell resistance to insulin, which over time leads to increased blood glucose levels.

The aim of this study was to prove the temporal relationship between the duration of type 2 diabetes and the quality of life of patients after switching to a new treatment with a fixed combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy®). The hypothesis itself is set in such a way that switching to Xultophy® improves the quality of life by looking at all aspects as simplified dosing, less frequent dose modifications and visits to a diabetologist, all of which make the patient's daily life easier.

The study was conducted at the Pula General Hospital on 31 subjects older than 18 years, of whom 14 were men and 17 women. Survey data were obtained from one survey that was identical for all respondents, and which consisted of 19 questions.

Key words: Diabetes, type 2, insulin, Xultophy, degludec, liraglutide.